Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 263 dell'11 novembre 1997 - Serie generale

Spedizione in abb. post. 70% - Filiale di Roma

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Martedì, 11 novembre 1997** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 228

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 14 ottobre 1997.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale HUMALOG. (Decreto UAC/C n. 18).

DECRETO MINISTERIALE 29 ottobre 1997.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale HYCAMTIN. (Decreto UAC/C n. 19).

DECRETO MINISTERIALE 29 ottobre 1997.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale EVOTOPIN. (Decreto UAC/C n. 20).

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 14 ottobre 1997.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale HUMALOG. (Decreto UAC/C n. 18).

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserita nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/96/007/001 HUMALOG - 10 ml: 40 U/ml - soluzione per uso iniettabile - 1 flacone intramuscolare o sottocutanea;

EU/1/96/007/002 HUMALOG - 10 ml: 100 U/ml - soluzione per uso iniettabile - 1 flacone intramuscolare o sottocutanea;

EU/1/96/007/003 HUMALOG - 1,5 ml: 100 U/ml - soluzione per uso iniettabile - 5 tubofiale intramuscolare o sottocutanee.

Titolare A.I.C.: Eli Lilly - Nederland B.V.

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI
RAPPORTI INTERNAZIONALI DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993, e le successive modifiche ed integrazioni;

Visto il decreto ministeriale 29 luglio 1997;

Vista la decisione della Commissione europea del 30 aprile 1996, n. C (96) 1077 DEF, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per uso umano «Humalog - Insulina Lispro», nonché la decisione del 26 agosto 1996, n. C (96) 2431 DEF, la decisione del 5 dicembre 1996, n. C (96) 3589 DEF, la decisione del 16 giugno 1997, n. C (97) 1805 DEF e la decisione del 29 luglio 1997, n. C (97) 2693 DEF;

Vista la domanda con la quale la ditta chiede la classificazione ai fini della rimborsabilità e la fissazione del prezzo al pubblico;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE»;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65, modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Ritenuto di dover procedere alla classificazione ai fini della rimborsabilità, nonché alla indicazione del prezzo della specialità medicinale Humalog;

Visto il parere della Commissione unica del farmaco espresso in data 4 agosto 1997;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale Humalog, debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale HUMALOG nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

Humalog - 10 ml: 40 U/ml - soluzione per uso iniettabile - 1 flacone intramuscolare o sottocutanea, n. 033637012/E (in base 10) 102JNN (in base 32);

Humalog - 10 ml: 100 U/ml - soluzione per uso iniettabile - 1 flacone intramuscolare o sottocutanea, n. 033637024/E (in base 10) 102JP0 (in base 32);

Humalog - 1,5 ml: 100 U/ml - soluzione per uso iniettabile - 5 tubofiale intramuscolare o sottocutanee, n. 033637036/E (in base 10) 102JPD (in base 32).

Titolare A.I.C.: Eli Lilly - Nederland B.V.

Art. 2.

La specialità medicinale Humalog è classificata in classe «A».

Il prezzo ex factory derivante dalla contrattazione dell'azienda con il Ministero della sanità è fissato come segue:

Humalog - 10 ml: 40 U/ml - soluzione per uso iniettabile - 1 flacone intramuscolare o sottocutanea, L. 11.207 + I.V.A.;

Humalog - 10 ml: 100 U/ml - soluzione per uso iniettabile - 1 flacone intramuscolare o sottocutanea, L. 28.019 + I.V.A.;

Humalog - 1,5 ml: 100 U/ml - soluzione per uso iniettabile - 5 tubofiale intramuscolare o sottocutanee, L. 21.014 + I.V.A.

Art. 3.

Il prezzo al pubblico definito in base alle quote di spettanza alla distribuzione per i farmaci autorizzati secondo la procedura europea centralizzata di cui allo schema allegato alla delibera CIPE richiamata nelle premesse e il seguente:

Humalog - 10 ml: 40 U/ml - soluzione per uso iniettabile - 1 flacone intramuscolare o sottocutanea, L. 18.500;

Humalog - 10 ml: 100 U/ml - soluzione per uso iniettabile - 1 flacone intramuscolare o sottocutanea, L. 46.200;

Humalog - 1,5 ml: 100 U/ml - soluzione per uso iniettabile - 5 tubofiale intramuscolare o sottocutanee, L. 34.700.

Art. 4.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 5.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Eli Lilly Italia - Sesto Fiorentino (Firenze), rappresentante per l'Italia della società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 14 ottobre 1997

Il dirigente: De Rose

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

HUMALOG® flaconi (100 U/mL, 10 mL)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

HUMALOG® è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore di insulina lispro (Lys (B28), Pro (B29) analogo dell'insulina umana, originato da rDNA), aggiustata ad un pH di 7,0-7,8.
Il nome insulina lispro è approvato da INN, USAN e BAN.

Principio attivo	*Quantita' per mL*
insulina lispro	100 U

(originato da DNA ricombinante prodotto in E. Coli)

La concentrazione di insulina lispro è di 3,5 mg/mL nella formulazione da 100 U/mL.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile, in un flacone da 10 mL (100 U/mL di insulina lispro) da usare insieme ad una apposita siringa (graduazione 100U) per la somministrazione per via parenterale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 *Indicazioni terapeutiche*

Trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio. HUMALOG® è indicato inoltre nella stabilizzazione iniziale del diabete mellito.
HUMALOG® è un'insulina ad azione rapida che può essere usata insieme ad un'insulina umana ad azione protratta. HUMALOG® è indicato per la somministrazione preprandiale.

4.2 *Posologia e modo di somministrazione*

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

HUMALOG® deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea, ma può essere somministrato anche per iniezione intramuscolare, benchè questa via di somministrazione non sia raccomandata.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. Si consiglia di ruotare le sedi di iniezione, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di HUMALOG® è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata.

HUMALOG® agisce più rapidamente e la durata d'azione è minore (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. Questa rapida comparsa dell'attività fa sì che HUMALOG® possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di HUMALOG® dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, apporto ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

HUMALOG® può essere somministrato in associazione ad un'insulina umana ad azione protratta, secondo il parere del medico.

4.3*Controindicazioni*

Ipoglicemia.

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno dei suoi componenti.

4.4*Avvertenze speciali e speciali precauzioni per l'uso*

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico.

Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

La preparazione di HUMALOG® ad attività più breve deve essere aspirata nella siringa per prima, per prevenire la contaminazione del flacone contenente la preparazione insulinica a più lunga attività. Seguire le istruzioni del medico riguardo alla possibilità di mescolare le insuline in anticipo o immediatamente prima dell'iniezione. E' importante seguire sempre lo stesso metodo.

I pazienti in trattamento con HUMALOG® potranno richiedere un cambiamento del dosaggio rispetto a quello applicato con le relative insuline normali. L'eventuale aggiustamento del dosaggio può rendersi necessario con la prima dose, oppure in modo graduale nell'arco di alcune settimane o mesi.

I pazienti il cui controllo glicemico è migliorato in modo considerevole, ad esempio intensificando la terapia insulinica, possono perdere in parte o totalmente i sintomi premonitori dell'ipoglicemia e pertanto devono esserne informati.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata.
Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza epatica o renale, oppure aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale.

L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

4.5*Interazioni con altri medicinali e di qualsiasi altro genere*

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di farmaci con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo ed i beta$_2$-stimolanti (salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di farmaci con attività ipoglicemizzante come, ad esempio, gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (come ad esempio l'aspirina), gli antibiotici sulfamidici ed alcuni antidepressivi, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), i beta-bloccanti, l'octreotide, l'alcool.

HUMALOG® non deve essere miscelato con insuline di origine animale.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad HUMALOG®.

4.6*Uso in gravidanza e durante l'allattamento*

Non ci sono esperienze significative sull'impiego di HUMALOG® in gravidanza.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

4.6a Non ci sono esperienze significative sull'impiego di HUMALOG® in bambini di età inferiore ai 12 anni.

4.7*Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari*

Humalog®, alle dosi terapeutiche corrette, non ha effetti noti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8*Effetti indesiderati*

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato a cui il paziente diabetico può andare incontro.

L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte.

Una allergia locale compare occasionalmente nei pazienti sotto forma di arrossamento, edema e prurito nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nell'agente usato per disinfettare la pelle o una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione.
L'allergia sistemica, meno comune ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

Nel luogo ove viene effettuata l'iniezione può verificarsi lipodistrofia.

4.9*Sovradosaggio*

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici.

L'ipoglicemia può verificarsi a seguito della somministrazione di una quantità eccessiva di insulina o di insulina lispro in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico. L'ipoglicemia può associarsi ad apatia, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone dovranno ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1*Proprietà farmacodinamiche*

Gruppo farmaco-terapeutico: analogo dell'insulina ad azione rapida.

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

HUMALOG® ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), ed in questo modo permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina regolare che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. HUMALOG® agisce più rapidamente ed ha una durata d'azione più breve (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. Come accade con tutte le preparazioni di insulina, l'andamento temporale dell'azione di HUMALOG® può variare da un individuo all'altro o, in tempi diversi, nello stesso individuo e dipende dalla sede di iniezione, dall'apporto ematico, dalla temperatura corporea e dall'attività fisica.

Il profilo tipico di attività (curva di utilizzazione del glucosio) successivo alla iniezione sottocutanea viene illustrato qui sotto.

Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, occorrente per mantenere la glicemia di un soggetto vicino ai livelli normali (digiuno), ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di HUMALOG® indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (cf. paragrafo 5.1).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test in vitro, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, HUMALOG® ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di HUMALOG® dai recettori insulinici e equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta a un mese, e sulla tossicologia a dodici mesi, non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1*Elenco degli eccipienti*

Ogni flacone contiene insulina lispro con i seguenti eccipienti:
(a) m-cresolo distillato (3,15 mg/mL), (b) glicerolo, (c) sodio fosfato bibasico.7 H_2O (d) zinco ossido, (e) acqua per preparazioni iniettabili, (f) acido cloridrico e (g) idrossido di sodio.
Questi eccipienti sono inclusi come:
(a) conservante e stabilizzante, (b) modulatore della tonicità, (c) agente tampone, (d) stabilizzante, (e) veicolo, (f) regolatore del pH e (g) regolatore del pH.

6.2*Incompatibilità*

I preparati di HUMALOG® non devono essere miscelati con i preparati di insulina animale.

6.3*Durata di conservazione*

Due anni in confezionamento integro, correttamente conservato. Una volta aperta la confezione, questa è stabile per 28 giorni.

6.4*Precauzioni particolari per la conservazione*

I preparati di HUMALOG® devono essere conservati in frigorifero ad una temperatura compresa tra +2 e +8°C. Non dovranno essere congelati o esposti ad un calore eccessivo o alla luce solare diretta. Se la conservazione in frigorifero non è possibile, il flacone in uso potrà essere tenuto alla temperatura ambiente per un periodo massimo di 28 giorni, ad una temperatura inferiore a 30°C e senza essere esposto al calore e alla luce solare diretta.

6.5*Natura e capacità del contenitore*

La soluzione viene immessa asetticamente nei flaconi in vetro flint del Tipo I. Il vetro è conforme a quanto richiesto dalla Farmacopea Europea. I contenitori sono quindi sigillati con tappi in butile o alobutile. Può essere usato dimeticone od emulsione di silicone per trattare il tappo del flacone. Le chiusure sono sigillate con ghiere di alluminio.

6.6*Istruzioni per l'uso*

<u>A) Istruzioni per la preparazione di una dose</u>

Controllare HUMALOG®. Il prodotto dovrà essere limpido e incolore. Non usare HUMALOG® se appare torbido, addensato, leggermente colorato o se sono visibili particelle solide.

a) Istruzioni per l'uso di HUMALOG®

1. Lavarsi le mani.

2. Se si usa un flacone nuovo, togliere la capsula di plastica di protezione, ma non togliere il tappo.

3. Se lo schema posologico richiede la somministrazione contemporanea di insulina basale ed HUMALOG®, le due insuline possono essere miscelate nella siringa. Se si miscelano le insuline, attenersi alle istruzioni per la miscelazione riportate al punto *b)*.

4. Aspirare nella siringa una quantità d'aria equivalente alla dose prescritta di HUMALOG®. Passare un batuffolo di cotone imbevuto d'alcool sulla parte superiore del flacone. Inserire l'ago attraverso la parte superiore di gomma del flacone di HUMALOG® e iniettare l'aria nel flacone.

5. Capovolgere il flacone e la siringa. Tenere saldamente il flacone e la siringa con una mano.

6. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia immersa, aspirare la dose corretta di HUMALOG® nella siringa.

7. Prima di togliere l'ago dal flacone, controllare se sono presenti nella siringa delle bolle d'aria che riducono il contenuto di HUMALOG® nella siringa stessa. In caso positivo, tenere la siringa verticale con la punta rivolta verso l'alto e picchiettarla lateralmente finchè le bolle d'aria non saliranno fino in superficie. Successivamente, spingerle fuori con lo stantuffo ed aspirare la dose prevista.

8. Togliere l'ago dal flacone e poggiare la siringa in modo tale che l'ago non venga a contatto con alcuna superficie.

b) Istruzioni per l'uso di HUMALOG® miscelato alle insuline umane ad azione protratta

1. HUMALOG® dovrà essere miscelato con insuline umane ad azione protratta solo con il consenso del medico.

2. Aspirare nella siringa una quantità d'aria equivalente a quella dell'insulina ad azione protratta da prelevare. Inserire l'ago nel flacone dell'insulina ad azione protratta e iniettarvi l'aria. Togliere l'ago.

3. A questo punto, iniettare aria nel flacone di HUMALOG® nello stesso modo, ma non togliere l'ago.

4. Capovolgere il flacone e la siringa.

5. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia immersa, aspirare la dose corretta di HUMALOG® nella siringa.

6. Prima di togliere l'ago dal flacone, controllare se sono presenti nella siringa delle bolle d'aria che riducono il contenuto di HUMALOG® nella siringa stessa. In caso positivo, tenere la siringa verticale con la punta rivolta verso l'alto e picchiettarla lateralmente finchè le bolle d'aria non saliranno fino in superficie. Successivamente, spingerle fuori con lo stantuffo e aspirare la dose prevista.

7. Togliere l'ago dal flacone di HUMALOG® e inserirlo nel flacone dell'insulina ad azione protratta. Capovolgere il flacone e la siringa. Tenere il flacone e la siringa saldamente con una mano e agitare leggermente. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia nell'insulina, prelevare la dose di insulina ad azione protratta.

8. Togliere l'ago e poggiare la siringa in modo tale che l'ago non venga a contatto con alcuna superficie.

c) Miscelazione di insuline

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconi con l'insulina contenuta nelle tubofiale.

6.7*Nome e indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio*

Eli Lilly Nederland B.V.
Krijtwal 17-23
3432 ZT Nieuwegein
Netherland

7. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/002

8. DATA DI APPROVAZIONE/REVISIONE S.P.C.

30 APRILE 1996/Versione 1

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog tubofiale (100 U/ml, 1,5 ml)
Insulina lispro

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Humalog è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore di insulina lispro (Lys (B28), Pro (B29) analogo dell'insulina umana, originato da rDNA), aggiustata ad un pH di 7,0-7,8.
Il nome insulina lispro è approvato da INN, USAN e BAN.

Principio attivo	Quantita' per ml
insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in E. Coli)	100 U

La concentrazione di insulina lispro è di 3,5 mg/ml nella formulazione da 100 U/ml.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile, in una tubofiala da 1,5 ml (100 U/ml di insulina lispro) da usare assieme ai sistemi a penna per iniezioni B-D Pen dispositivo per tubofiala, B-D Pen+, (B-D Pen Ultra), Lilly-Diapen I o Lilly-Diapen II o penna Autopen, per la somministrazione sottocutanea parenterale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio. Humalog è indicato inoltre nella stabilizzazione iniziale del diabete mellito. Humalog è un'insulina ad azione rapida che può essere usata insieme ad un'insulina umana ad azione protratta. Humalog è indicato per la somministrazione preprandiale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea, ma può essere somministrato anche per iniezione intramuscolare, benchè questa via di somministrazione non sia raccomandata.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata.

Humalog agisce più rapidamente e la durata d'azione è minore (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. Questa rapida comparsa dell'attività fa sì che Humalog possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, apporto ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

Humalog può essere somministrato in associazione ad un'insulina umana ad azione protratta, secondo il parere del medico.

4.3 Controindicazioni

Ipoglicemia.

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno dei suoi componenti.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

I pazienti in trattamento con Humalog potranno richiedere un cambiamento del dosaggio rispetto a quello applicato con le relative insuline normali. L'eventuale aggiustamento del dosaggio può rendersi necessario con la prima dose, oppure in modo graduale nell'arco di alcune settimane o mesi.

I pazienti il cui controllo glicemico è migliorato in modo considerevole, ad esempio intensificando la terapia insulinica, possono perdere in parte o totalmente i sintomi premonitori dell'ipoglicemia e pertanto devono esserne informati.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza epatica o renale.

Il fabbisogno di insulina può aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di farmaci con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo ed i beta2-stimolanti (salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di farmaci con attività ipoglicemizzante come, ad esempio, gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (come ad esempio l'aspirina), gli antibiotici sulfamidici ed alcuni antidepressivi, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), i beta-bloccanti, l'octreotide, l'alcool.

Humalog non deve essere miscelato con insuline di origine animale.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non ci sono esperienze significative sull'impiego di Humalog in gravidanza.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

4.6a Non ci sono esperienze significative sull'impiego di Humalog in bambini di età inferiore ai 12 anni.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Humalog alle dosi terapeutiche corrette, non ha effetti noti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato a cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte.

Una allergia locale compare occasionalmente nei pazienti sotto forma di arrossamento, edema e prurito nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nell'agente usato per disinfettare la cute o

una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione. L'allergia sistemica, meno comune ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

Nel luogo dove viene effettuata l'iniezione può verificarsi lipodistrofia.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi a seguito della somministrazione di una quantità eccessiva di insulina o di insulina lispro in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi ad apatia, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone devono ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.
Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analogo dell'insulina ad azione rapida. Codice ATC A10AB04.

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Humalog ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), ed in questo modo permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina regolare che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Humalog agisce più rapidamente ed ha una durata d'azione più breve (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. Come accade con tutte le preparazioni di insulina, l'andamento temporale dell'azione di Humalog può variare da un individuo all'altro o, in

tempi diversi, nello stesso individuo e dipende dalla sede di iniezione, dal flusso ematico, dalla temperatura corporea e dall'attività fisica. Il profilo tipico di attività (curva di utilizzazione del glucosio) successivo alla iniezione sottocutanea viene illustrato qui sotto.

Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, occorrente per mantenere la glicemia di un soggetto vicino ai livelli normali (digiuno), ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Humalog indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (cf. paragrafo 5.1).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test in vitro, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, Humalog ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di Humalog dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta a un mese, e sulla tossicologia a dodici mesi, non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE®

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni tubofiala contiene insulina lispro ed i seguenti eccipienti:
(a) m-cresolo distillato (3,15 mg/ml), (b) glicerolo, (c) sodio fosfato bibasico.7 H_2O (d) zinco ossido, (e) acqua per preparazioni iniettabili, (f) acido cloridrico e (g) idrossido di sodio.
Questi eccipienti sono inclusi come:
(a) conservante e stabilizzante, (b) modulatore della tonicità, (c) agente tampone, (d) stabilizzante; (e) veicolo, (f) regolatore del pH e (g) regolatore del pH.

6.2 Incompatibilità

I preparati di Humalog non devono essere miscelati con i preparati di insulina animale.

6.3 Periodo di stabilità

Due anni in confezionamento integro, correttamente conservate. Una volta aperta la confezione, questa e stabile per 28 giorni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

I preparati di Humalog devono essere conservati in frigorifero ad una temperatura compresa tra +2 e +8°C. Non dovranno essere congelati o esposti ad un calore eccessivo o alla luce solare diretta. Se la conservazione in frigorifero non è possibile, la tubofiala in uso potrà essere tenuta alla temperatura ambiente per un periodo massimo di 28 giorni, ad una temperatura inferiore a 30°C e senza essere esposta al calore e alla luce solare diretta. Dopo l'introduzione nella penna, la tubofiala e la penna non devono essere refrigerate.

6.5 Natura e contenuto della confezione

La soluzione viene immessa asetticamente nelle tubofiale in vetro flint del Tipo I. Il vetro è conforme a quanto richiesto dalla Farmacopea Europea. I contenitori sono quindi sigillati con chiusure a disco in butile o alobutile e testine a stantuffo. Può essere usato dimeticone od emulsione di silicone per trattare il pistoncino della tubofiala e/o la tubofiala. Le chiusure sono sigillate con ghiere di alluminio.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

a) <u>Istruzioni per la preparazione di una dose</u>

Controllare Humalog. Il prodotto deve essere limpido e incolore. Non usare Humalog se appare torbido, addensato, leggermente colorato o se sono visibili particelle solide.

Per il caricamento della tubofiala, l'inserimento dell'ago e la somministrazione dell'insulina, si consiglia di seguire le istruzioni dei produttori dei seguenti dispositivi a penna per iniezione: dispositivo B-D Pen per tubofiale, B-D Pen+, (B-D Pen Ultra), Lilly-Diapen I, Lilly-Diapen II o Autopen. Di seguito vengono riportate le indicazioni generali per la somministrazione di insulina; per ogni tipo di penna o dispositivo specifico, si consiglia comunque di attenersi alle istruzioni del rispettivo produttore.

b) <u>Istruzioni per l'iniezione di una dose</u>

1. Lavarsi le mani.
2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.
3. Disinfettare la cute con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool.
4. Togliere il cappuccio esterno dell'ago.
5. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire quindi l'ago.
6. Premere lo stantuffo.

7. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non massaggiare.
8. Rimuovere l'ago utilizzando il relativo cappuccio di plastica e gettarlo via in un luogo sicuro.
9. Le sedi di iniezione devono essere ruotate in modo tale che la stessa sede non venga usata con una frequenza maggiore di una volta al mese circa.

c) **Miscelazione di insuline**

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconi con l'insulina contenuta nelle tubofiale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT Nieuwegein, Olanda

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/007/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30 Aprile 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 1996

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

HUMALOG® flaconi (40 U/mL, 10 mL)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

HUMALOG® è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore di insulina lispro (Lys (B28), Pro (B29) analogo dell'insulina umana, originato da rDNA), aggiustata ad un pH di 7,0-7,8.
Il nome insulina lispro è approvato da INN, USAN e BAN.

Principio attivo	Quantita' per mL
insulina lispro	40 U
(originato da DNA ricombinante prodotto in E. Coli)	

La concentrazione di insulina lispro è di 1,4 mg/mL nella formulazione da 40 U/mL.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile, in un flacone da 10 mL (40U/mL di insulina lispro) da usare insieme ad una apposita siringa (graduazione 40U) per la somministrazione per via parenterale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 *Indicazioni terapeutiche*

Trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio. HUMALOG® è indicato inoltre nella stabilizzazione iniziale del diabete mellito.
HUMALOG® è un'insulina ad azione rapida che può essere usata insieme ad un'insulina umana ad azione protratta. HUMALOG® è indicato per la somministrazione preprandiale.

4.2 *Posologia e modo di somministrazione*

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

HUMALOG® deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea, ma può essere somministrato anche per iniezione intramuscolare, benchè questa via di somministrazione non sia raccomandata.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. Si consiglia di ruotare le sedi di iniezione, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di HUMALOG® è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata.

HUMALOG® agisce più rapidamente e la durata d'azione è minore (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. Questa rapida comparsa dell'attività fa sì che HUMALOG® possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di HUMALOG® dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, apporto ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

HUMALOG® può essere somministrato in associazione ad un'insulina umana ad azione protratta, secondo il parere del medico.

4.3*Controindicazioni*

Ipoglicemia.

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno dei suoi componenti.

4.4Avvertenze speciali e speciali precauzioni per l'uso

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico.

Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

La preparazione di HUMALOG® ad attività più breve deve essere aspirata nella siringa per prima, per prevenire la contaminazione del flacone contenente la preparazione insulinica a più lunga attività. Seguire le istruzioni del medico riguardo alla possibilità di mescolare le insuline in anticipo o immediatamente prima dell'iniezione. E' importante seguire sempre lo stesso metodo.

I pazienti in trattamento con HUMALOG® potranno richiedere un cambiamento del dosaggio rispetto a quello applicato con le relative insuline normali. L'eventuale aggiustamento del dosaggio può rendersi necessario con la prima dose, oppure in modo graduale nell'arco di alcune settimane o mesi.

I pazienti il cui controllo glicemico è migliorato in modo considerevole, ad esempio intensificando la terapia insulinica, possono perdere in parte o totalmente i sintomi premonitori dell'ipoglicemia e pertanto devono esserne informati.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata.

Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza epatica o renale, oppure aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale.

L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

4.5 ***Interazioni con altri medicinali e di qualsiasi altro genere***

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di farmaci con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo ed i beta$_2$-stimolanti (salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di farmaci con attività ipoglicemizzante come, ad esempio, gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (come ad esempio l'aspirina), gli antibiotici sulfamidici ed alcuni antidepressivi, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), i beta-bloccanti, l'octreotide, l'alcool.

HUMALOG® non deve essere miscelato con insuline di origine animale.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad HUMALOG®.

4.6 ***Uso in gravidanza e durante l'allattamento***

Non ci sono esperienze significative sull'impiego di HUMALOG® in gravidanza.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

4.6a Non ci sono esperienze significative sull'impiego di HUMALOG® in bambini di età inferiore ai 12 anni.

4.7 ***Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari***

HUMALOG®, alle dosi terapeutiche corrette, non ha effetti noti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8 ***Effetti indesiderati***

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato a cui il paziente diabetico può andare incontro.

L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte.

Una allergia locale compare occasionalmente nei pazienti sotto forma di arrossamento, edema e prurito nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nell'agente usato per disinfettare la pelle o una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione.
L'allergia sistemica, meno comune ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

Nel luogo ove viene effettuata l'iniezione può verificarsi lipodistrofia.

4.9*Sovradosaggio*

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici.

L'ipoglicemia può verificarsi a seguito della somministrazione di una quantità eccessiva di insulina o di insulina lispro in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico. L'ipoglicemia può associarsi ad apatia, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone dovranno ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1*Proprietà farmacodinamiche*

Gruppo farmaco-terapeutico: analogo dell'insulina ad azione rapida.

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

HUMALOG® ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), ed in questo modo permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina regolare che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. HUMALOG® agisce più rapidamente ed ha una durata d'azione più breve (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. Come accade con tutte le preparazioni di insulina, l'andamento temporale dell'azione di HUMALOG® può variare da un individuo all'altro o, in tempi diversi, nello stèsso individuo e dipende dalla sede di iniezione, dall'apporto ematico, dalla temperatura corporea e dall'attività fisica.

Il profilo tipico di attività (curva di utilizzazione del glucosio) successivo alla iniezione sottocutanea viene illustrato qui sotto.

Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, occorrente per mantenere la glicemia di un soggetto vicino ai livelli normali (digiuno), ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

5.2 *Proprietà farmacocinetiche*

La farmacocinetica di HUMALOG® indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (cf. paragrafo 5.1).

5.3 *Dati preclinici di sicurezza*

Nei test in vitro, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, HUMALOG® ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di HUMALOG® dai recettori insulinici e equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta a un mese, e sulla tossicologia a dodici mesi, non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 *Elenco degli eccipienti*

Ogni flacone contiene insulina lispro con i seguenti eccipienti:
(a) m-cresolo distillato (3,15 mg/mL), (b) glicerolo, (c) sodio fosfato bibasico.7 H_2O (d) zinco ossido, (e) acqua per preparazioni iniettabili, (f) acido cloridrico e (g) idrossido di sodio.
Questi eccipienti sono inclusi come:
(a) conservante e stabilizzante, (b) modulatore della tonicità, (c) agente tampone, (d) stabilizzante, (e) veicolo, (f) regolatore del pH e (g) regolatore del pH.

6.2 *Incompatibilità*

I preparati di HUMALOG® non devono essere miscelati con i preparati di insulina animale.

6.3 *Durata di conservazione*

Due anni in confezionamento integro, correttamente conservato. Una volta aperta la confezione, questa è stabile per 28 giorni.

6.4 *Precauzioni particolari per la conservazione*

I preparati di HUMALOG® devono essere conservati in frigorifero ad una temperatura compresa tra +2 e +8°C. Non dovranno essere congelati o esposti ad un calore eccessivo o alla luce solare diretta. Se la conservazione in frigorifero non è possibile, il flacone in uso potrà essere tenuto alla temperatura ambiente per un periodo massimo di 28 giorni, ad una temperatura inferiore a 30°C e senza essere esposto al calore e alla luce solare diretta.

6.5 *Natura e capacità del contenitore*

La soluzione viene immessa asetticamente nei flaconi in vetro flint del Tipo I. Il vetro è conforme a quanto richiesto dalla Farmacopea Europea. I contenitori sono quindi sigillati con tappi in butile o alobutile. Può essere usato dimeticone od emulsione di silicone per trattare il tappo del flacone. Le chiusure sono sigillate con ghiere di alluminio.

6.6 *Istruzioni per l'uso*

<u>A) Istruzioni per la preparazione di una dose</u>

Controllare HUMALOG®. Il prodotto dovrà essere limpido e incolore. Non usare HUMALOG® se appare torbido, addensato, leggermente colorato o se sono visibili particelle solide.

a) Istruzioni per l'uso di HUMALOG®

1. Lavarsi le mani.

2. Se si usa un flacone nuovo, togliere la capsula di plastica di protezione, ma non togliere il tappo.

3. Se lo schema posologico richiede la somministrazione contemporanea di insulina basale ed HUMALOG®, le due insuline possono essere miscelate nella siringa. Se si miscelano le insuline, attenersi alle istruzioni per la miscelazione riportate al punto *b)*.

4. Aspirare nella siringa una quantità d'aria equivalente alla dose prescritta di HUMALOG®. Passare un batuffolo di cotone imbevuto d'alcool sulla parte superiore del flacone. Inserire l'ago attraverso la parte superiore di gomma del flacone di HUMALOG® e iniettare l'aria nel flacone.

5. Capovolgere il flacone e la siringa. Tenere saldamente il flacone e la siringa con una mano.

6. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia immersa, aspirare la dose corretta di HUMALOG® nella siringa.

7. Prima di togliere l'ago dal flacone, controllare se sono presenti nella siringa delle bolle d'aria che riducono il contenuto di HUMALOG® nella siringa stessa. In caso positivo, tenere la siringa verticale con la punta rivolta verso l'alto e picchiettarla lateralmente finchè le bolle d'aria non saliranno fino in superficie. Successivamente, spingerle fuori con lo stantuffo ed aspirare la dose prevista.

8. Togliere l'ago dal flacone e poggiare la siringa in modo tale che l'ago non venga a contatto con alcuna superficie.

b) Istruzioni per l'uso di HUMALOG® miscelato alle insuline umane ad azione protratta

1. HUMALOG® dovrà essere miscelato con insuline umane ad azione protratta solo con il consenso del medico.

2. Aspirare nella siringa una quantità d'aria equivalente a quella dell'insulina ad azione protratta da prelevare. Inserire l'ago nel flacone dell'insulina ad azione protratta e iniettarvi l'aria. Togliere l'ago.

3. A questo punto, iniettare aria nel flacone di HUMALOG® nello stesso modo, ma non togliere l'ago.

4. Capovolgere il flacone e la siringa.

5. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia immersa, aspirare la dose corretta di HUMALOG® nella siringa.

6. Prima di togliere l'ago dal flacone, controllare se sono presenti nella siringa delle bolle d'aria che riducono il contenuto di HUMALOG® nella siringa stessa. In caso positivo, tenere la siringa verticale con la punta rivolta verso l'alto e picchiettarla lateralmente finchè le bolle d'aria non saliranno fino in superficie. Successivamente, spingerle fuori con lo stantuffo e aspirare la dose prevista.

7. Togliere l'ago dal flacone di HUMALOG® e inserirlo nel flacone dell'insulina ad azione protratta. Capovolgere il flacone e la siringa. Tenere il flacone e la siringa saldamente con una mano e agitare leggermente. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia nell'insulina, prelevare la dose di insulina ad azione protratta.

8. Togliere l'ago e poggiare la siringa in modo tale che l'ago non venga a contatto con alcuna superficie.

c) Miscelazione di insuline

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconi con l'insulina contenuta nelle tubofiale.

6.7Nome e indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Eli Lilly Nederland B.V.
Krijtwal 17-23
3432 ZT Nieuwegein
Netherland

7. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

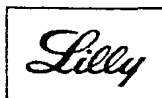
EU/1/96/007/001

8. DATA DI APPROVAZIONE/REVISIONE S.P.C.

30 APRILE 1996/Versione 1

ALLEGATO II
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A - ETICHETTATURA

ETICHETTA FLACONE

Lilly

Autorizzazione CEE n° EU/1/96/007/002

10 ml **VL-7510**

100 unità per ml
HUMALOG®
insulina lispro (prb)
(originata da DNA ricombinante)
Per uso sottocutaneo

U-100
(3.5 mg/ml)

(CODICE A BARRE)

YL FSITX

Da usare seguendo le istruzioni del medico curante.

Importante: leggere il foglietto illustrativo accluso

Conservare fra 2° e 8°C.
Evitare il congelamento.

Eli Lilly Nederland B.V.
Krijtwal 17-23
3432 ZT, Nieuwegein
The Netherlands

Data di scadenza / Lotto n°

ASTUCCIO FLACONE

Fronte

Autorizzazione CEE n° EU/1/96/007/002

10 ml **VL-7510**
100 unità per ml
HUMALOG®
insulina lispro (prb)
(originata da DNA ricombinante)
U-100
(3.5 mg/ml)

Retro

U-100
(3.5 mg/ml)
Evitare il congelamento

Lato 1

Autorizzazione CEE n° EU/1/96/007/002

10 ml **VL-7510**
100 unità per ml
HUMALOG®
insulina lispro (prb)
(originata da DNA ricombinante)
U-100
(3.5 mg/ml)

ASTUCCIO FLACONE (continua)

Lato 2

SH FSITS

Da usare seguendo le istruzioni del medico curante o del personale del centro antidiabetico.
Conservare fra 2° e 8°C.
Evitare il congelamento.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.
Per uso sottocutaneo.
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
Leggere il foglietto illustrativo accluso.
Eccipienti: glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico, 7 H_2O con *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.
Idrossido di sodio e/o acido cloridrico possono essere aggiunti durante la manifattura per aggiustare il pH.

Eli Lilly Nederland B.V.
Krijtwal 17-23
3432 ZT, Nieuwegein
The Netherlands

Alto

U-100 10 ml VL-7510
HUMALOG® *insulina lispro (prb)*
Data di scadenza / Lotto n°

Basso

HUMALOG®
insulina lispro (prb)

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

ETICHETTA TUBOFIALA

EU/1/96/007/003 VL-7515

1,5ml

100 unità per ml

Humalog

insulina lispro (prb)

(originata da DNA ricombinante)

Per uso sottocutaneo

YL FSITX

Data di scadenza / Lotto n°

(CODICE A BARRE)

AREA BOX

P

ASTUCCIO TUBOFIALA

Fronte

EU/1/96/007/003 VL-7515

1,5 ml

100 unità per ml

Humalog

insulina lispro (prb)

(originata da DNA ricombinante)

Retro

ASTUCCIO APERTO

Da usare seguendo le istruzioni del medico curante o del personale del centro antidiabetico.

Conservare fra 2° e 8°C.

Evitare il congelamento.

Una volta inserita nella penna, la tubofiala può essere tenuta a temperatura ambiente (inferiore a 30°C) per 28 giorni, avendo cura di non esporla direttamente alla luce del sole o a fonti di calore.

Durante l'uso le tubofiale non devono essere refrigerate.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

Per uso sòttocutaneo.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Leggere il foglio illustrativo accluso.

Eccipienti: glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico.7 H_2O con *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.

Idrossido di sodio e/o acido cloridrico possono essere aggiunti durante la produzione per aggiustare il pH.

Eli Lilly Nederland B.V.
Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein
Olanda

SH FSITS

ASTUCCIO TUBOFIALA (continua)

Lato 1

5 tubofiale da 1.5 ml 100 unità per ml

U-100 (3.5 mg/ml)

Humalog

insulina lispro (prb)

Lato 2

5 tubofiale da 1.5 ml 100 unità per ml

U-100 (3.5 mg/ml)

Humalog

insulina lispro (prb)

Alto

Data di scadenza / Lotto n°

í Per aprire, sollevare qui e tirare

l Humalog insulina lispro (prb)

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Basso

5 tubofiale da 1.5 ml 100 unità per ml

Humalog

insulina lispro (prb)

U-100 (3,5 mg/ml)

Area Box

P

ETICHETTA FLACONE

Autorizzazione CEE n° EU/1/96/007/001

10 ml **VL-7514**

40 unità per ml
HUMALOG®
insulina lispro (prb)
(originata da DNA ricombinante)
Per uso sottocutaneo

U-40
(1.4 mg/ml)

(CODICE A BARRE)

YL FSITX

Da usare seguendo le istruzioni del medico curante.

Importante: leggere il foglietto illustrativo accluso

Conservare fra 2° e 8°C.
Evitare il congelamento.

Eli Lilly Nederland B.V.
Krijtwal 17-23
3432 ZT, Nieuwegein
The Netherlands

Data di scadenza / Lotto n°

ASTUCCIO FLACONE

Fronte

Autorizzazione CEE n° EU/1/96/007/001

10 ml VL-7514
40 unità per ml

HUMALOG®
insulina lispro (prb)
(originata da DNA ricombinante)

U-40
(1.4 mg/ml)

Retro

U-40
(1.4 mg/ml)
Evitare il congelamento

Lato 1

Autorizzazione CEE n° EU/1/96/007/001

10 ml VL-7514
40 unità per ml

HUMALOG®
insulina lispro (prb)
(originata da DNA ricombinante)
U-40
(1.4 mg/ml)

ASTUCCIO FLACONE (continua)

Lato 2

SH FSITS

Da usare seguendo le istruzioni del medico curante o del personale del centro antidiabetico.
Conservare fra 2° e 8°C.
Evitare il congelamento.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.
Per uso sottocutaneo.
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
Leggere il foglietto illustrativo accluso.
Eccipienti: glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico, 7 H_2O con *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.
Idrossido di sodio e/o acido cloridrico possono essere aggiunti durante la manifattura per aggiustare il pH.

Eli Lilly Nederland B.V.
Krijtwal 17-23
3432 ZT, Nieuwegein
The Netherlands

Alto

U-40 10 ml VL-7514
HUMALOG® *insulina lispro (prb)*
Data di scadenza / Lotto n°

Basso

HUMALOG®
insulina lispro (prb)

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

B - FOGLIO ILLUSTRATIVO

HUMALOG® (insulina lispro)

Che cosa dovete sapere su HUMALOG®flaconi

Leggete attentamente questo foglio illustrativo prima di cominciare ad usare HUMALOG®. Questo foglio illustrativo non contiene tutte le informazioni su HUMALOG® che potreste aver bisogno di conoscere per cui, per qualunque dubbio, rivolgetevi al vostro medico, al farmacista o ad un infermiere del centro antidiabetico. Questo foglio illustrativo contiene informazioni solo per l'uso di HUMALOG® in flaconi.

Cosa é HUMALOG®?

La vostra medicina si chiama HUMALOG® e serve per la terapia del diabete. Il principio attivo in essa contenuto é l'insulina lispro, che é una forma sintetica di insulina umana. Essa agisce più rapidamente dell'insulina umana normale, grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Di norma dovete inietta

Perché HUMALOG®?

La vostra malattia, il diabete, deriva dal fatto che il vostro pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. HUMALOG® sostituisce l'insulina prodotta dal vostro organismo quando compare il diabete e viene utilizzata per mantenere un controllo della glicemia nel lungo termine. Il farmaco agisce molto rapidamente e per un periodo di tempo più breve rispetto ad un'insulina solubile.
Il vostro medico può prescrivervi l'uso di HUMALOG® insieme ad un'insulina umana ad azione prolungata. Tutte queste insuline ad azione prolungata sono confezionate con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un loro corretto impiego. Non cambiate tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Fate molta attenzione quando cambiate il tipo di insulina.

Prima di iniettarvi HUMALOG®

Rendete privo di rischi l'uso di HUMALOG®.

- **SE RITENETE CHE STIA SUBENTRANDO UNA SITUAZIONE DI "IPOGLICEMIA" (BASSO LIVELLO DI ZUCCHERO NEL SANGUE), NON INIETTATEVI HUMALOG®** e non ponetevi alla guida. Questo foglietto contiene sul retro le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.

- Se avete avuto una reazione allergica ad HUMALOG® (vedete al paragrafo D sul retro di questo foglietto), informatene il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico.

- Se il vostro livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che state effettuando, potreste non accorgervi dei sintomi premonitori (vedete sul retro di questo foglietto) quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. Dovete porre molta attenzione all'orario e alla quantità dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Dovete inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.

- Alcuni pazienti che hanno avuto una ipoglicemia dopo il trasferimento da insulina animale ad insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se avete frequentemente ipoglicemia, o avete difficoltà nel riconoscerla, parlatene con il vostro medico.

Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, riferitelo al vostro medico, al farmacista, o all'infermiere del centro antidiabetico.

- Siete stato malato di recente?

- State assumendo altri farmaci? I vostri fabbisogni insulinici possono cambiare se state assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se state effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assumete ipoglicemizzanti orali, aspirina, antibiotici sulfamidici, octreotide, "Beta$_2$-stimolanti" (ad esempio salbutamolo, terbutalina, ritodrina), alcuni antidepressivi.

- Avete problemi con il fegato o con i reni?

- State facendo più esercizio fisico del solito?

- Siete incinta, o state programmando una gravidanza, o state allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei mesi successivi. Se state allattando, il fabbisogno insulinico e/o la vostra dieta possono necessitare di aggiustamenti.

- Il paziente è un bambino di età inferiore ai 12 anni?

Il vostro fabbisogno insulinico può cambiare se assumete dell'alcool.

Inoltre avvertite il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico se state programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari Paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando siete a casa.

Per favore leggete il retro di questo foglietto.

Che cosa dovete sapere su HUMALOG® flaconi

Istruzioni per l'uso di HUMALOG®

➢ Dosaggio

- Di norma, dovete iniettarvi HUMALOG® nei 15 minuti che precedono il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, seguite esattamente le istruzioni del vostro medico: esse valgono esclusivamente per voi. Seguitele esattamente e fatevi controllare periodicamente nel centro antidiabetico.

- Se cambiate il tipo di insulina che state usando (per esempio da insulina animale o umana ad HUMALOG®), potreste avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.

- Effettuate l'iniezione di HUMALOG® sotto la pelle. Fate una iniezione intramuscolare solo a seguito di una precisa indicazione del vostro medico.

➢ Preparazione di HUMALOG®

- HUMALOG® é già disciolto in acqua, per cui non dovete miscelarlo. State però attenti ad utilizzarlo solo se il suo aspetto é uguale a quello dell'acqua. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle solide. Controllate tutto questo prima di ogni iniezione.

➢ Iniezione di HUMALOG®

- Per prima cosa, lavatevi le mani.

- Disinfettate accuratamente la sede dell'iniezione. Disinfettate il tappo di gomma del flacone, ma non rimuovetelo.

- Usate una siringa ed un ago sterili per perforare il tappo di gomma ed aspirare la quantità necessaria di HUMALOG® che vi dovete iniettare. Il vostro medico od il centro antidiabetico vi indicheranno esattamente come fare.
  Evitate assolutamente di condividere con altri siringhe ed aghi.

- Iniettatevi il farmaco sotto la pelle, come vi é stato insegnato. Non iniettatelo direttamente in una vena.
  Non massaggiate la sede cutanea dove avete effettuato l'iniezione.
  Assicuratevi che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e ricordatevi di ruotare la sede di iniezione, come vi é stato detto.

- Il vostro medico vi dirà se dovete miscelare HUMALOG® con una delle insuline umane. Ad esempio, se avete bisogno di iniettarvi una miscela, aspirate nella siringa HUMALOG® prima

di aspirare l'insulina ad azione prolungata. Iniettatevi la miscela subito dopo averla preparata. Ripetete ogni volta esattamente le stesse operazioni. Di norma non dovete miscelare HUMALOG® con una delle insuline umane già miscelate. Non miscelate mai HUMALOG® con insuline animali.

- **Emergenze e sovradosaggio.**

Se il livello di zucchero nel sangue é basso, assumete tavolette di glucosio o di zucchero, seguiti da frutta o biscotti, quindi state a riposo. Spesso questo é sufficiente per non andare oltre un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se vi accorgete che state peggiorando ed il vostro respiro diviene superficiale e la cute impallidisce, chiamate immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastastanza gravi. Assumete del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottenete una risposta positiva con il glucagone, dovrete essere ricoverato in ospedale. Chiedete al vostro medico informazioni sull'impiego del glucagone.
Ipoglicemie o iperglicemie non trattate adeguatamente (vedete ai paragrafi A e B) possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte.

- Tenete sempre di scorta alcune siringhe ed un flacone di HUMALOG®.
- Portate sempre con voi un documento che indichi che siete diabetico.
- Portate sempre con voi dello zucchero.

Durante la terapia insulinica

Problemi usuali del diabete.

A. Ipoglicemia

Ipoglicemia ("ipo" - poco zucchero nel sangue) significa che non c'é abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di HUMALOG® o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un pre-esistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il vostro livello di zuccheri nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- nausea
- sudore freddo

B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia ("Iper" - troppo zucchero nel sangue), significa che nel vostro organismo non c'é abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di HUMALOG® o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, in un periodo di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi.

Cercate immediatamente un'assistenza medica.

C. Malattie

Se avete una malattia, in particolare se vi sentite o state male, il vostro fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non state mangiando normalmente, avete ancora bisogno di insulina.** Controllate le vostre urine e il sangue; quando state male seguite le precauzioni che già conoscete ed informate il vostro medico.

D. Allergia all'insulina

Allergia locale. In alcune persone, nel punto di iniezione la pelle può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o settimane. Se ciò si verifica, informatene il vostro medico.

Allergia sistemica. Questa allergia all'insulina non é frequente. I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- caduta della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritenete che HUMALOG® vi stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avvertite immediatamente il vostro medico.

E. Lipodistrofia

Se vi sembra che la pelle stia aumentando o diminuendo di spessore nella sede di iniezione, informatene il vostro medico.

Se compaiono questi od altri effetti collaterali non descritti su questo foglietto, avvisate il vostro medico.

Come conservare HUMALOG®

Conservate HUMALOG® in frigorifero a temperatura compresa tra +2°C e +8°C. Non esponetelo vicino ad una sorgente di calore o alla luce diretta del sole. Non congelate HUMALOG®. Se non potete conservare HUMALOG® in frigorifero, potete tenerlo fino a 28 giorni a temperatura ambiente (inferiore a 30°C). Conservate la medicina fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Non usatela dopo la data di scadenza.
Ricordate: questa medicina é stata prescritta a voi. Non datela mai ad altre persone. Anche se altri presentano i vostri stessi sintomi, la medicina potrebbe causare loro dei danni.

F. Data di compilazione di questo foglio illustrativo

30 Aprile 1996

Per ogni informazione, si prega di contattare il rappresentante locale della Eli Lilly:

Tiedotus Suomessa: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Tel: 09-85 45 250
Information lämnas i Finland av: Oy Eli Lilly Finland Ab, Box 16, 01641 Vanda. Tel: 09-85 45 250.

Information lämnas i Sverige av: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: 08 - 619 94 50.

Indirizzo per le comunicazioni in Italia: Eli Lilly Italia Spa, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: (0)55 42571

Kontaktadresse in Osterreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: 711 78/412.

Kontaktadresse in Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230

Dirección de contacto en España: Lilly, S.A. , Avda. de la Industria 30, Poligono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 6 635 000.

Pessoas a contactar em Portugal: Lilly Farma, Produtos Farmacêuticos, LDA, Rua Dr. Antonio Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Alges. Tel: (1) 410 9595

Για περισσοτερες πληροφοριες στην Ελλαδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ ΑΕΒΕ, 15° χλμ Εθνικης Οδου Αθηνων-Λαμιας. 145 64 Κηφισια. Τηλ: 6294600

Kontakt België/Luxemburg. Contact Belgique/Luxembourg. Kontakt Belgien/Luxemburg: s.a. Eli Lilly Benelux n.v. -a.g., Rue de l'Etuve, 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.

Kontakt i Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.

Pour toute information contacter en France: Lilly France, 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (1) 49 11 34 34

For information in Ireland and the UK: Eli Lilly and Co. Ltd, Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

Informatie in Nederland: Eli Lilly Nederland BV, Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800

Humalog (insulina lispro)

Che cosa dovete sapere su Humalog tubofiale

Leggete attentamente questo foglio illustrativo prima di cominciare ad usare Humalog. Questo foglio illustrativo non contiene tutte le informazioni su Humalog che potreste aver bisogno di conoscere per cui, per qualunque dubbio, rivolgetevi al vostro medico, al farmacista, o ad un infermiere del centro antidiabetico. Questo foglio illustrativo contiene informazioni solo per l'uso di Humalog in tubofiale.

Cosa é Humalog?

Questo medicinale si chiama Humalog e serve per la terapia del diabete. Il principio attivo in essa contenuto é l'insulina lispro, che é una forma sintetica di insulina umana. Essa agisce più rapidamente dell'insulina umana normale, grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Di norma dovete iniettarvi Humalog entro i 15 minuti precedenti un pasto. La concentrazione del farmaco é di 100 unità per millilitro (100 U) ed ogni tubofiala contiene 150 unità (1,5 millilitri).

Humalog contiene inoltre i seguenti eccipienti: m-cresolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico.7 H_2O, ossido di zinco ed acqua per preparazioni iniettabili. Idrossido di sodio e/o acido cloridrico possono essere aggiunti durante la produzione per aggiustare il pH.

CONFEZIONE

Controllate sempre sulla confezione e sull'etichetta della tubofiala il nome e il tipo di insulina che vi viene consegnata dal farmacista. Assicuratevi che Humalog che acquistate sia lo stesso che il vostro medico vi ha prescritto.

Humalog viene preparato in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante": esso é una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diverso dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina umana, cui é molto simile, é un ormone naturale prodotto dal pancreas.

Humalog é prodotto da:

- Lilly France SA, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Lilly S.A., Avda de la Industria 30, Poligono Industrial 28100, Alcobendas (Madrid), Spagna.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT Nieuwegein, Olanda.

Perché dovete usare Humalog?

La vostra malattia, il diabete, deriva dal fatto che il vostro pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog sostituisce l'insulina prodotta dal vostro organismo quando compare il diabete e viene utilizzata per mantenere un controllo della glicemia nel lungo termine. Il farmaco agisce molto rapidamente e per un periodo di tempo più breve rispetto ad un'insulina solubile.

Il vostro medico può prescrivervi l'uso di Humalog insieme ad un'insulina umana ad azione prolungata. Tutte queste insuline ad azione prolungata sono confezionate con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un loro corretto impiego. Non cambiate tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Fate molta attenzione quando cambiate il tipo di insulina.

Prima di iniettarvi Humalog

Rendete privo di rischi l'uso di Humalog.

- **Se ritenete che stia subentrando una situazione di "ipoglicemia" (basso livello di zucchero nel sangue), non iniettatevi Humalog e non ponetevi alla guida. Il retro di questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**

- Se avete avuto una reazione allergica ad Humalog (vedete al paragrafo D sul retro di questo foglio), informatene il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico.

- Se il vostro livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che state effettuando, potreste non accorgervi dei sintomi premonitori (vedete sul retro di questo foglio) quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. Dovete porre molta attenzione all'orario e alla quantità dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Dovete inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.

- Alcuni pazienti che hanno avuto una ipoglicemia dopo il trasferimento da insulina animale ad insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se avete frequentemente ipoglicemia, o avete difficoltà nel riconoscerla, parlatene con il vostro medico.

Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, riferitelo al vostro medico, al farmacista, o all'infermiere del centro antidiabetico.

- Siete stato malato di recente?

- State assumendo **altri** farmaci? I vostri fabbisogni insulinici possono cambiare se state assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se state effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assumete ipoglicemizzanti orali, aspirina, antibiotici sulfamidici, octreotide, "Beta2-stimolanti" (ad esempio salbutamolo, terbutalina, ritodrina), alcuni antidepressivi.

- Avete problemi con il fegato o con i reni?

- State facendo più esercizio fisico del solito?

- Siete incinta, o state programmando una gravidanza, o state allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei mesi successivi. Se state allattando, il fabbisogno insulinico e/o la vostra dieta possono necessitare di aggiustamenti.

- Il paziente è un bambino di età inferiore ai 12 anni?

Il vostro fabbisogno insulinico può cambiare se assumete dell'alcool.

Inoltre avvertite il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico se state programmando un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari Paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando siete a casa.

Istruzioni per l'uso di Humalog

Dosaggio

- Di norma, dovete iniettarvi Humalog nei 15 minuti che precedono il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, seguite esattamente le istruzioni del vostro medico: esse valgono esclusivamente per voi. Seguitele esattamente e fatevi controllare periodicamente nel centro antidiabetico.

- Se cambiate il tipo di insulina che state usando (per esempio da insulina animale o umana ad Humalog), potreste avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.

- Effettuate l'iniezione di Humalog sottocute. Fate una iniezione intramuscolare solo a seguito di una precisa indicazione del vostro medico.

Per favore leggete il retro di questo foglio

Che cosa dovete sapere su Humalog tubofiale

Preparazione di Humalog

- Humalog é già disciolto in acqua, per cui non dovete miscelarlo. State però attenti ad utilizzarlo **solo** se il suo aspetto é uguale a quello dell'acqua. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle solide. Controllate tutto questo prima di ogni iniezione.

Preparazione della penna

- Per prima cosa, lavatevi le mani. Disinfettate la membrana di gomma della tubofiala.

- **Le tubofiale di Humalog devono essere utilizzate esclusivamente con le penne per iniettare insulina Becton e Dickinson, con le Diapen Lilly o con le Autopen Lilly.**

  Seguite le istruzioni accluse alle penne. Mettete la tubofiala nella penna.

- Predisponete la dose a 1 o 2 unità. Quindi tenete la penna con l'ago inserito rivolto verso l'alto e date dei colpetti sul lato della penna in modo da provocare la fuoriuscita di bolle d'aria. Con la penna ancora rivolta verso l'alto, premete il pulsante di iniezione sulla penna BD, la clip sulla Diapen od il

pulsante di rilascio sulla Autopen, fino a quando dall'ago non vedrete uscire una goccia di Humalog. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

Iniezione di Humalog

- Disinfettate accuratamente la sede dell'iniezione e quindi iniettatevi il farmaco sottocute come vi e stato insegnato. Non iniettatelo direttamente in una vena. Non massaggiate la sede cutanea dove avete effettuato l'iniezione. Assicuratevi che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e ricordatevi di ruotare la sede di iniezione, come vi é stato detto.

Dopo l'iniezione

Non appena avete terminato l'iniezione, togliete l'ago dalla penna. Tale operazione vi consentirà di mantenere Humalog sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago.
Non condividete con altri i vostri aghi.

Iniezioni successive

Lasciate la tubofiala nella penna. Prima di ogni successiva iniezione, selezionate 1 o 2 unità e premete quindi il bottone od il pulsante tenendo la penna rivolta verso l'alto fino a provocare la fuoriuscita dall'ago di una goccia di Humalog.
Se state utilizzando la BD-Pen o la Autopen Lilly, smettete di usare la tubofiala se il limite estremo dello stantuffo si trova troppo lontano o al di là della banda colorata. Potete valutare quanto Humalog e rimasto nella tubofiala osservandone il livello sul lato di essa. La distanza tra ogni linea corrisponde circa a 10 unità.
Se state utilizzando la Diapen, controllate se la parte blu dell'asta del pistone appare nella finestrella. Se così appare. il livello raggiunto sulla scala graduata indica quanta insulina è rimasta nella tubofiala. Se non ne è rimasta abbastanza per la dose successiva, cambiate la tubofiala.

Non miscelate nessun'altra insulina in una tubofiala contenente Humalog. Una volta che la tubofiala è vuota, non riutilizzatela.

Emergenze e sovradosaggi

Se il livello di zucchero nel sangue é basso, assumete tavolette di glucosio o di zucchero, seguiti da frutta o biscotti. quindi state a riposo. Spesso questo é sufficiente per non andare oltre un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se vi accorgete che state peggiorando ed il vostro respiro diviene superficiale e la cute impallidisce, chiamate immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone puo trattare ipoglicemie abbastastanza gravi. Assumete del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottenete una risposta positiva con il glucagone, dovete essere ricoverato in ospedale. Chiedete al vostro medico informazioni sull'impiego del glucagone.

Ipoglicemie o iperglicemie non trattate adeguatamente (vedete ai paragrafi A e B) possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte.

- Tenete sempre di scorta alcune siringhe ed un flacone di Humalog, oppure una penna e delle tubofiale, nel caso perdiate la penna o le tubofiale o che queste risultino danneggiate.

- Portate sempre con voi un documento che indichi che siete diabetico.

- Portate sempre con voi dello zucchero. .

Durante la terapia insulinica

Problemi usuali del diabete

A. Ipoglicemia

Ipoglicemia ("ipo" - poco zucchero nel sangue) significa che non c'é abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un pre-esistente disturbo ai reni o al fegato.
- Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il vostro livello di zuccheri nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- nausea
- sudore freddo

B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia ("Iper" - troppo zucchero nel sangue), significa che nel vostro organismo non c'é abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, in un periodo di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi.
Cercate immediatamente un'assistenza medica.

C. Malattie

Se avete una malattia, in particolare se vi sentite o state male, il vostro fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non state mangiando normalmente, avete ancora bisogno di insulina.** Controllate le vostre urine e il sangue; quando state male seguite le precauzioni che già conoscete ed informate il vostro medico.

D. Allergia all'insulina

Allergia locale. In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o settimane. Se ciò si verifica, informatene il vostro medico.

Allergia sistemica. Questa allergia all'insulina non é frequente. I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- caduta della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritenete che Humalog vi stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avvertite immediatamente il vostro medico.

E. Lipodistrofia

Se vi sembra che la cute stia aumentando o diminuendo di spessore nella sede di iniezione, informatene il vostro medico.

Se compaiono questi o altri effetti collaterali non descritti su questo foglio, avvisate il vostro medico.

Come conservare Humalog

Conservate Humalog in frigorifero a temperatura compresa tra +2°C e +8°C. Non esponetelo vicino ad una sorgente di calore o alla luce diretta del sole. Non congelate Humalog. Se non potete conservare Humalog in frigorifero, potete tenerlo fino a 28 giorni a temperatura ambiente (inferiore a 30°C). Non conservate in frigorifero la penna e le tubofiale che state usando. Conservate la medicina fuori della vista e della portata dei bambini. Non usatela dopo la data di scadenza.

Ricordate: questa medicina é stata prescritta a voi. Non datela mai ad altre persone. Anche se altri presentano i vostri stessi sintomi, la medicina potrebbe causare loro dei danni.

F. Data di compilazione di questo foglio illustrativo

9 Ottobre 1996

Per ulteriori informazioni, si prega di contattare il rappresentante locale della Eli Lilly:

Tiedotus Suomessa: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Tel: 09-85 45 250
Information lämnas i Finland av: Oy Eli Lilly Finland Ab, Box 16, 01641 Vanda. Tel: 09-85 45 250.

Information lämnas i Sverige av: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: 08 -619 94 50.

Indirizzo per le comunicazioni in Italia: Eli Lilly Italia Spa, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: (0)55 42571

Kontaktadresse in Osterreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: 711 78/412.

Kontaktadresse in Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230

Dirección de contacto en España: Lilly, S.A. , Avda. de la Industria 30, Poligono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 6 635 000.

Pessoas a contactar em Portugal: Lilly Farma, Produtos Farmacêuticos, LDA, Rua Dr. Antonio Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Alges. Tel: (1) 410 9595

Για περισσοτερες πληροφοριες στην Ελλαδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ–ΛΙΛΛΥ ΑΕΒΕ, 15° χλμ Εθνικης Οδου Αθηνων–Λαμιας. 145 64 Κηφισια. Τηλ: 6294600

Kontakt België/Luxemburg. Contact Belgique/Luxembourg. Kontakt Belgien/Luxemburg: s.a. Eli Lilly Benelux n.v. -a.g., Rue de l'Etuve, 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.

Kontakt i Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.

Pour toute information contacter en France: Lilly France, 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (1) 49 11 34 34

For information in Ireland and the UK: Eli Lilly and Co. Ltd, Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

Informatie in Nederland: Eli Lilly Nederland BV, Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800

HUMALOG® (insulina lispro)

Che cosa dovete sapere su HUMALOG® flaconi

Leggete attentamente questo foglio illustrativo prima di cominciare ad usare HUMALOG®. Questo foglio illustrativo non contiene tutte le informazioni su HUMALOG® che potreste aver bisogno di conoscere per cui, per qualunque dubbio, rivolgetevi al vostro medico, al farmacista o ad un infermiere del centro antidiabetico. Questo foglio illustrativo contiene informazioni solo per l'uso di HUMALOG® in flaconi.

Cosa é HUMALOG®?

La vostra medicina si chiama HUMALOG® e serve per la terapia del diabete. Il principio attivo in essa contenuto é l'insulina lispro, che é una forma sintetica di insulina umana. Essa agisce più rapidamente dell'insulina umana normale, grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Di norma dovete iniettarvi HUMALOG® entro i 15 minuti precedenti un pasto. La concentrazione del farmaco é di 40 unità per millilitro (flacone da 40 U/ml).
Ogni flacone da 10 ml contiene 400 unità.
HUMALOG® contiene inoltre i seguenti eccipienti: m-cresolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico.7 H_2O, ossido di zinco ed acqua per preparazioni iniettabili.
Idrossido di sodio e/o acido cloridrico possono essere aggiunti durante la manifattura per aggiustare il pH.

CONFEZIONE

Controllate sempre sulla confezione e sull'etichetta del flacone il nome e il tipo di insulina che vi viene consegnata dal farmacista. Assicuratevi che essa sia la stessa che il vostro medico vi ha prescritto.

HUMALOG® viene preparato in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante": esso é una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diverso dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina umana, cui é molto simile, é un ormone naturale prodotto dal pancreas.

HUMALOG® é prodotto da:
- Lilly France SA, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Lilly Deutschland GmbH, Teichweg 3, D-35396 Giessen, Germania.
- Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Poligono Industrial 28100, Alcobendas (Madrid), Spagna.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT Nieuwegein, Olanda.

Perché HUMALOG®?

La vostra malattia, il diabete, deriva dal fatto che il vostro pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. HUMALOG® sostituisce l'insulina prodotta dal vostro organismo quando compare il diabete e viene utilizzata per mantenere un controllo della glicemia nel lungo termine. Il farmaco agisce molto rapidamente e per un periodo di tempo più breve rispetto ad un'insulina solubile.
Il vostro medico può prescrivervi l'uso di HUMALOG® insieme ad un'insulina umana ad azione prolungata. Tutte queste insuline ad azione prolungata sono confezionate con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un loro corretto impiego. Non cambiate tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Fate molta attenzione quando cambiate il tipo di insulina.

Prima di iniettarvi HUMALOG®

Rendete privo di rischi l'uso di HUMALOG®.

- **SE RITENETE CHE STIA SUBENTRANDO UNA SITUAZIONE DI "IPOGLICEMIA" (BASSO LIVELLO DI ZUCCHERO NEL SANGUE), NON INIETTATEVI HUMALOG®** e non ponetevi alla guida. Questo foglietto contiene sul retro le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.

- Se avete avuto una reazione allergica ad HUMALOG® (vedete al paragrafo D sul retro di questo foglietto), informatene il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico.

- Se il vostro livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che state effettuando, potreste non accorgervi dei sintomi premonitori (vedete sul retro di questo foglietto) quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. Dovete porre molta attenzione all'orario e alla quantità dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Dovete inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.

- Alcuni pazienti che hanno avuto una ipoglicemia dopo il trasferimento da insulina animale ad insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se avete frequentemente ipoglicemia, o avete difficoltà nel riconoscerla, parlatene con il vostro medico.

Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, riferitelo al vostro medico, al farmacista, o all'infermiere del centro antidiabetico.

- Siete stato malato di recente?

- State assumendo altri farmaci? I vostri fabbisogni insulinici possono cambiare se state assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se state effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assumete ipoglicemizzanti orali, aspirina, antibiotici sulfamidici, octreotide, "Beta$_2$-stimolanti" (ad esempio salbutamolo, terbutalina, ritodrina), alcuni antidepressivi.

- Avete problemi con il fegato o con i reni?

- State facendo più esercizio fisico del solito?

- Siete incinta, o state programmando una gravidanza, o state allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei mesi successivi. Se state allattando, il fabbisogno insulinico e/o la vostra dieta possono necessitare di aggiustamenti.

- Il paziente è un bambino di età inferiore ai 12 anni?

Il vostro fabbisogno insulinico può cambiare se assumete dell'alcool.

Inoltre avvertite il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico se state programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari Paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando siete a casa.

Per favore leggete il retro di questo foglietto.

Che cosa dovete sapere su HUMALOG® flaconi

Istruzioni per l'uso di HUMALOG®

➢ Dosaggio

- Di norma, dovete iniettarvi HUMALOG® nei 15 minuti che precedono il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, seguite esattamente le istruzioni del vostro medico: esse valgono esclusivamente per voi. Seguitele esattamente e fatevi controllare periodicamente nel centro antidiabetico.

- Se cambiate il tipo di insulina che state usando (per esempio da insulina animale o umana ad HUMALOG®), potreste avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.

- Effettuate l'iniezione di HUMALOG® sotto la pelle. Fate una iniezione intramuscolare solo a seguito di una precisa indicazione del vostro medico.

➢ Preparazione di HUMALOG®

- HUMALOG® é già disciolto in acqua, per cui non dovete miscelarlo. State però attenti ad utilizzarlo solo se il suo aspetto é uguale a quello dell'acqua. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle solide. Controllate tutto questo prima di ogni iniezione.

➢ Iniezione di HUMALOG®

- Per prima cosa, lavatevi le mani.

- Disinfettate accuratamente la sede dell'iniezione. Disinfettate il tappo di gomma del flacone, ma non rimuovetelo.

- Usate una siringa ed un ago sterili per perforare il tappo di gomma ed aspirare la quantità necessaria di HUMALOG® che vi dovete iniettare. Il vostro medico od il centro antidiabetico vi indicheranno esattamente come fare.
  Evitate assolutamente di condividere con altri siringhe ed aghi.

- Iniettatevi il farmaco sotto la pelle, come vi é stato insegnato. Non iniettatelo direttamente in una vena.
  Non massaggiate la sede cutanea dove avete effettuato l'iniezione.
  Assicuratevi che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e ricordatevi di ruotare la sede di iniezione, come vi é stato detto.

- Il vostro medico vi dirà se dovete miscelare HUMALOG® con una delle insuline umane. Ad esempio, se avete bisogno di iniettarvi una miscela, aspirate nella siringa HUMALOG® prima di aspirare l'insulina ad azione prolungata. Iniettatevi la miscela subito dopo averla preparata. Ripetete ogni volta esattamente le stesse operazioni. Di norma non dovete miscelare HUMALOG® con una delle insuline umane già miscelate. Non miscelate mai HUMALOG® con insuline animali.

- **Emergenze e sovradosaggio.**

  Se il livello di zucchero nel sangue é basso, assumete tavolette di glucosio o di zucchero, seguiti da frutta o biscotti, quindi state a riposo. Spesso questo é sufficiente per non andare oltre un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se vi accorgete che state peggiorando ed il vostro respiro diviene superficiale e la cute impallidisce, chiamate immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastastanza gravi. Assumete del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottenete una risposta positiva con il glucagone, dovrete essere ricoverato in ospedale. Chiedete al vostro medico informazioni sull'impiego del glucagone.
  Ipoglicemie o iperglicemie non trattate adeguatamente (vedete ai paragrafi A e B) possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte.
- Tenete sempre di scorta alcune siringhe ed un flacone di HUMALOG®.
- Portate sempre con voi un documento che indichi che siete diabetico.
- Portate sempre con voi dello zucchero.

Durante la terapia insulinica

Problemi usuali del diabete.

A. Ipoglicemia

Ipoglicemia ("ipo" - poco zucchero nel sangue) significa che non c'é abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di HUMALOG® o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un pre-esistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il vostro livello di zuccheri nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- nausea
- sudore freddo

B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia ("Iper" - troppo zucchero nel sangue), significa che nel vostro organismo non c'é abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di HUMALOG® o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, in un periodo di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi.

Cercate immediatamente un'assistenza medica.

C. Malattie

Se avete una malattia, in particolare se vi sentite o state male, il vostro fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non state mangiando normalmente, avete ancora bisogno di insulina.** Controllate le vostre urine e il sangue; quando state male seguite le precauzioni che già conoscete ed informate il vostro medico.

D. Allergia all'insulina

Allergia locale. In alcune persone, nel punto di iniezione la pelle può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o settimane. Se ciò si verifica, informatene il vostro medico.

Allergia sistemica. Questa allergia all'insulina non é frequente. I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- caduta della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritenete che HUMALOG® vi stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avvertite immediatamente il vostro medico.

E. Lipodistrofia

Se vi sembra che la pelle stia aumentando o diminuendo di spessore nella sede di iniezione, informatene il vostro medico.

Se compaiono questi od altri effetti collaterali non descritti su questo foglietto, avvisate il vostro medico.

Come conservare HUMALOG®

Conservate HUMALOG® in frigorifero a temperatura compresa tra +2°C e +8°C. Non esponetelo vicino ad una sorgente di calore o alla luce diretta del sole. Non congelate HUMALOG®. Se non potete conservare HUMALOG® in frigorifero, potete tenerlo fino a 28 giorni a temperatura ambiente (inferiore a 30°C). Conservate la medicina fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Non usatela dopo la data di scadenza.
Ricordate: questa medicina é stata prescritta a voi. Non datela mai ad altre persone. Anche se altri presentano i vostri stessi sintomi, la medicina potrebbe causare loro dei danni.

F. Data di compilazione di questo foglio illustrativo

30 Aprile 1996

Per ogni informazione, si prega di contattare il rappresentante locale della Eli Lilly:

Tiedotus Suomessa: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Tel: 09-85 45 250
Information lämnas i Finland av: Oy Eli Lilly Finland Ab, Box 16, 01641 Vanda. Tel: 09-85 45 250.

Information lämnas i Sverige av: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: 08 - 619 94 50.

Indirizzo per le comunicazioni in Italia: Eli Lilly Italia Spa, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: (0)55 42571

Kontaktadresse in Osterreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: 711 78/412.

Kontaktadresse in Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230

Dirección de contacto en España: Lilly, S.A. , Avda. de la Industria 30, Poligono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 6 635 000.

Pessoas a contactar em Portugal: Lilly Farma, Produtos Farmacêuticos, LDA, Rua Dr. Antonio Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Alges. Tel: (1) 410 9595

Για περισσοτερες πληροφοριες στην Ελλαδα: ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ ΑΕΒΕ, 15° χλμ Εθνικης Οδου Αθηνων-Λαμιας. 145 64 Κηφισια. Τηλ: 6294600

Kontakt België/Luxemburg. Contact Belgique/Luxembourg. Kontakt Belgien/Luxemburg: s.a. Eli Lilly Benelux n.v. -a.g., Rue de l'Etuve, 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel. Tel: (02) 548 84 84.

Kontakt i Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.

Pour toute information contacter en France: Lilly France, 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: (1) 49 11 34 34

For information in Ireland and the UK: Eli Lilly and Co. Ltd, Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

Informatie in Nederland: Eli Lilly Nederland BV, Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800

ALLEGATO 1.

ALLEGATO III
TITOLARI DELLE AUTORIZZAZIONI ALLA PRODUZIONE, RESPONSABILI DELL'IMPORTAZIONE E DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE E OBBLIGHI SPECIFICI CHE DEVONO ESSERE ASSOLTI DAI TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARI DELLE AUTORIZZAZIONI ALLA PRODUZIONE

Produttori responsabili dell'importazione e del rilascio dei lotti di fabbricazione nello Spazio economico europeo

Produttori responsabili del rilascio dei lotti di fabbricazione:

Fiale:

- Lilly Deutschland GmbH, Teichweg 3, 35396 Gießen, Germania
- Lilly France S.A., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia
- Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Polígono Industrial 28100, Alcobendas (Madrid), Spagna

Certificati di fabbricazione (GMP) rilasciati dalle autorità tedesche il 23 giugno 1993 e dalle autorità francesi il 28 aprile 1993. Autorizzazione alla produzione rilasciata il 23 giugno 1994 dal Ministerio de Sanidad Y Consumo, Spagna.

Cartucce:

- Lilly France S.A., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia
- Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Polígono Industrial 28100, Alcobendas (Madrid), Spagna

Certificato di fabbricazione (GMP) rilasciato dalle autorità francesi il 28 aprile 1993. Autorizzazione alla produzione rilasciata il 23 giugno 1994 dal Ministerio de Sanidad Y Consumo, Spagna.

Produttore responsabile dell'importazione

Lilly France S.A., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia

Certificato di fabbricazione (GMP) rilasciato dalle autorità francesi il 28 aprile 1993.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica rinnovabile

C. OBBLIGHI SPECIFICI

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro i tempi stabiliti il seguente programma di studi, i cui risultati formeranno la base della rivalutazione annuale del rapporto rischio/beneficio:

- La ditta riesaminerà e rivedrà le specifiche della sostanza farmaceutica e del prodotto finito. La ditta comunicherà informazioni un anno dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, a meno che siano stati fabbricati meno di dieci lotti di confezioni del prodotto finale. In tal caso la ditta informerà immediatamente l'EMEA non appena saranno stati fabbricati 10 lotti delle forme finali (fiale da 40 e 100 UI e cartucce da 100 UI).

I risultati del riesame delle specifiche della sostanza farmaceutica un anno dopo l'avvio della fabbricazione su scala commerciale sono stati presentati all'EMEA il 29 aprile 1996. I dati sui 10 lotti sono stati forniti all'EMEA il 29 aprile 1996 per la presentazione cartucce da 1,5 ml. Per le altre presentazioni autorizzate (fiale da 100 U/ml, fiale da 40 U/ml, cartucce da 3 ml) i dati saranno forniti appena saranno fabbricati 10 lotti.

- Inoltre, per quanto riguarda l'immissione in commercio negli Stati membri in cui l'insulina (in fiale) non è attualmente disponibile in entrambe le concentrazioni (40 UI e 100 UI), in attesa dell'armonizzazione a livello comunitario, per motivi di tutela della salute pubblica la ditta deve definire in precedenza e in accordo con ciascuna autorità nazionale competente le condizioni e i tempi dell'eventuale immissione in commercio dell'altra concentrazione.

97A9057

DECRETO 29 ottobre 1997.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale HYCAMTIN. (Decreto UAC/C n. 19).

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserita nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/96/027/001 HYCAMTIN - 4 mg - polvere per infusione - 5 fiale da 5 ml intravenosa;

EU/1/96/027/002 HYCAMTIN - 4 mg - polvere per soluzione per infusione - 5×5 fiale da 5 ml intravenosa.

Titolare A.I.C.: SmithKline Beecham plc - Great West Road - Brentford Middlesex - England TW8 9BD.

IL DIRIGENTE

DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI RAPPORTI INTERNAZIONALI DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993, e le successive modifiche ed integrazioni;

Visto il decreto ministeriale 29 luglio 1997;

Vista la decisione della Commissione europea del 12 novembre 1996, n. C (96) 3243 notificata alla Repubblica italiana il 18 febbraio 1996 e pervenuta a questa amministrazione in data 12 marzo 1997 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per uso umano «Hycamtin - Topotecan hydrochloride»;

Vista la domanda con la quale la ditta chiede la classificazione ai fini della rimborsabilità e dichiara che non intende commercializzare la confezione da 5×5 fiale;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE»;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65, modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Ritenuto di dover procedere alla classificazione ai fini della rimborsabilità della specialità medicinale Hycamtin;

Visto il parere della Commissione unica del farmaco espresso in data 7 ottobre 1997;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale Hycamtin, debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale HYCAMTIN nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

Hycamtin - 4 mg - polvere per infusione - 5 fiale da 5 ml intravenosa - 033306010/E (in base 10) 0ZSFDU (in base 32).

Art. 2.

La specialità medicinale Hycamtin è classificata in classe «H».

Il prezzo massimo di cessione al Servizio sanitario nazionale derivante dalla contrattazione dell'azienda con il Ministero della sanità è fissato come segue:

Hycamtin - 4 mg - polvere per infusione - 5 fiale da 5 ml intravenosa, classe H al prezzo di L. 2.450.000 + I.V.A.

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 4.

Il presente decreto, ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta SmithKline Beecham S.p.a., sita in via Zambeletti - Baranzate di Bollate (Milano), rappresentante per l'Italia della società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 29 ottobre 1997

Il dirigente: De Rose

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HYCAMTIN

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene topotecan cloridrato equivalente a 4 mg di topotecan.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Topotecan è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma metastatizzato dell'ovaio dopo esito negativo della terapia di prima linea o delle successive terapie.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'uso di topotecan dovrebbe essere limitato a unita' specializzate nella somministrazione di chemioterapia citostatica e dovrebbe essere somministrato solo sotto la direzione di un medico esperto nell'uso della chemioterapia.

Dose iniziale
La dose raccomandata di topotecan è di 1,5 mg/m^2 di superficie corporea/die, somministrata per infusione endovenosa giornaliera della durata di 30 minuti, per 5 giorni consecutivi, con un intervallo di 3 settimane tra l'inizio di ciascun ciclo. Si consiglia un minimo di 4 cicli terapeutici, dal momento che il tempo medio di risposta osservato nel corso delle sperimentazioni cliniche è risultato di 7,6 - 11,6 settimane.
Per accedere al primo ciclo di trattamento con topotecan, i pazienti devono avere un valore iniziale di neutrofili $\geq$ 1,5 x10^9/l, e un conteggio delle piastrine $\geq$ 100 x 10^9/l.
Con topotecan non è richiesta alcuna pre-medicazione periodica per effetti indesiderati di natura non ematologica.
Topotecan deve essere ricostituito e ulteriormente diluito prima della somministrazione (**vedere sezione 6.6 Istruzioni per l'impiego, la manipolazione e l'eliminazione).**

Dosi successive
Topotecan non dovrebbe essere somministrato ulteriormente se il valore dei neutrofili non è $\geq$ 1 x 10^9/l, il conteggio delle piastrine non è $\geq$ 100 x 10^9/l e il tasso di emoglobina non è $\geq$ 9 g/dl (dopo trasfusione, se ritenuta necessaria).
I pazienti che presentano neutropenia severa (neutrofili < 0,5 x 10^9/l) per 7 giorni o più, o neutropenia grave associata a febbre o infezione, o che, a causa della neutropenia, hanno dovuto ritardare il trattamento, dovranno essere trattati come segue:

ricevere una dose ridotta, es. 1,25 mg/m^2/die (o, successivamente, ulteriormente ridotta fino a 1,0 mg/m^2/die, se necessario)

oppure
per mantenere la dose iniziale di topotecan, ricevere G-CSF come profilassi per i cicli successivi , iniziando dal sesto giorno del ciclo (il giorno dopo il completamento della somministrazione di topotecan). Se la neutropenia non e' adeguatamente controllata mediante somministrazione di G-CSF le dosi di topotecan dovrebbero essere ridotte.
Ridurre analogamente le dosi anche quando il conteggio delle piastrine scende al di sotto di 25 x 10^9/l. Nelle sperimentazioni cliniche il trattamento con topotecan è stato interrotto quando, dopo riduzione della dose a 1,0 mg/m^2 , si sarebbe richiesta una ulteriore riduzione per mantenere sotto controllo gli effetti indesiderati.

Dosaggio in pazienti con insufficienza renale
Non sono disponibili informazioni sufficienti per suggerire modalità di trattamento dei pazienti con clearance della creatinina < 20 ml/min. Un numero ridotto di dati indica che la dose dovrebbe essere diminuita in pazienti con insufficienza renale di grado moderato. Nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 39 ml/min la dose consigliata è di 0,75 mg/m^2/die.

4.3 Controindicazioni

Topotecan è controindicato nei pazienti che
- abbiano una anamnesi di reazioni di grave ipersensibilità a topotecan e/o ai suoi eccipienti
- siano in gravidanza o in allattamento
- presentino già una grave depressione midollare prima dell'inizio del primo ciclo, evidenziata da un valore basale dei neutrofili <1,5 x 10^9/l e/o da un conteggio delle piastrine ≤ 100 x 10^9/l.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

La tossicità ematologica è correlata al dosaggio ed è necessario controllare periodicamente i valori emocromo-citometrici, incluse le piastrine.
Come atteso, pazienti con "performance status" scarso presentano una percentuale di risposta inferiore e una maggiore incidenza di complicazioni quali febbre ed infezione.
Non si dispone di esperienza clinica sull'uso di topotecan in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 20 ml/min) o con grave compromissione della funzionalità epatica (bilirubina sierica ≥ 10 mg/dl) a causa di cirrosi. L'uso di topotecan non è consigliato in questi gruppi di pazienti
In un numero limitato di pazienti con insufficienza epatica (valori di bilirubina sierica ≥ 1,5 ≤ 10 mg/dl), la dose di 1,5 mg/m^2 per cinque giorni ogni tre settimane è risultata tollerata, anche se è stata osservata una leggera riduzione della clearance di topotecan. I dati disponibili sono insufficienti per suggerire una posologia in questo gruppo di pazienti.

4.5 Interazione con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica di interazione, in vivo, nell'uomo.
Topotecan non inibisce gli enzimi P450 umani (**vedere Sezione 5.2**). In studi di cinetica di popolazione, la somministrazione concomitante di granisetron, ondansetron, morfina o corticosteroidi non ha evidenziato effetti significativi sulla farmacocinetica di topotecan totale (forma attiva e inattiva).

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza
Topotecan è controindicato in gravidanza.Negli studi preclinici è risultato che topotecan causa letalità embriofetale e malformazioni.

Allattamento
Topotecan è controindicato durante l'allattamento. Sebbene non sia noto se topotecan venga escreto nel latte umano, l'allattamento al seno deve essere sospeso all'inizio della terapia.

4.7 Effetti sulla capacita' di guidare e sull'uso di macchine

Se persistono sintomi di fatica e astenia, occorre prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Ematologici
Negli studi di dose-finding, il fenomeno limitante la dose è stata la tossicità ematologica. La tossicità è risultata prevedibile e reversibile. Non è emersa alcuna evidenza di tossicità cumulativa.
Neutropenia : severa (conteggio dei neutrofili <0,5 x 10^9/l) nel 60% dei pazienti e con durata ≥ 7 giorni nel 20% dei pazienti, durante il primo ciclo e, globalmente, nel 79% dei pazienti (42% dei cicli). In associazione con la neutropenia severa, è stata riscontrata febbre o infezione nel 16% dei pazienti durante il primo ciclo e, globalmente, nel 21% dei pazienti (7% dei cicli). Il tempo medio di comparsa della neutropenia severa è stato di 9 giorni e la durata media di 7 giorni. La neutropenia severa è durata più di 7 giorni nel 13% dei cicli, globalmente.
Tra tutti i pazienti trattati nelle sperimentazioni cliniche (inclusi sia quelli affetti da neutropenia severa sia quelli che non hanno sviluppato neutropenie severe), il 13% (5% dei cicli) ha manifestato febbre e il 27% (10% dei cicli) ha contratto infezioni. Inoltre il 5% di tutti i pazienti trattati (1% dei cicli) ha sviluppato sepsi.
Trombocitopenia: severa (conteggio delle piastrine inferiore a 25 x 10^9/l) nel 23% dei pazienti (9% dei cicli); moderata (conteggio delle piastrine tra 25,0 e 49,9 x 10^9/l) nel 20% dei pazienti (13% dei cicli).
Mediamente la comparsa delle trombocitopenie severe si è verificata al 14°giorno e la durata media è risultata di 5 giorni. La trasfusione di piastrine è stata effettuata nel 4% dei cicli. Sequele significative associate alla trombocitopenia si sono manifestate di rado.
Anemia: Da moderata a severa (Hb ≤ 7,9 g/dl) nel 36% dei pazienti (15% dei cicli). La trasfusione di globuli rossi è stata effettuata nel 54% dei pazienti (23% dei cicli).

Non ematologici
Negli studi clinici condotti in 445 pazienti affetti da cancro ovarico, gli effetti non ematologici riportati frequentemente sono stati quelli gastrointestinali, come nausea (68%), vomito (44%) e diarrea (26%), stipsi (14%) e stomatite (20%). L'incidenza di nausea, vomito, diarrea e stomatite di grado severo (grado 3 o 4) è stata rispettivamente del 6%, 4%, 3%, e 2%.
E' stato anche riscontrato dolore addominale di grado lieve nell' 8% dei pazienti.
Durante la somministrazione di topotecan è stata osservata la comparsa di affaticamento in circa un terzo dei pazienti e di astenia in circa un quinto. L'incidenza dell'affaticamento e dell'astenia severa (grado 3 o 4) è stata rispettivamente del 4% e del 2%.
Nel 42% dei pazienti è stata osservata alopecia totale o marcata, e nel 17% dei pazienti alopecia parziale.

Altri effetti indesiderati severi, che si sono manifestati in una quota di pazienti ≥ 1%, ritenuti correlati o possibilmente correlati con il trattamento con topotecan, sono stati: anoressia (1%), malesseri (1%) e iperbilirubinemia (1%).
Raramente si è verificata fuoriuscita del farmaco dal vaso sanguigno. Le reazioni sono state leggere e non hanno normalmente richiesto terapia specifica.
Con topotecan non sono state osservate manifestazioni significative di cardiotossicità, neurotossicità, o tossicità a carico degli organi principali.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono antidoti conosciuti per il sovradosaggio di topotecan. Le possibili principali complicazioni del sovradosaggio possono essere la depressione midollare e la mucosite.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antineoplastico ed immunomodulante: Codice ATC: L01X X17.
L'attività antitumorale di topotecan comporta l'inibizione della topoisomerasi-I, un enzima strettamente coinvolto nella duplicazione del DNA, perché allenta la tensione torsionale generata davanti alla forcella di replicazione in movimento. Topotecan inibisce la topoisomerasi-I mediante la stabilizzazione del complesso covalente tra l'enzima e il filamento interrotto di DNA, che costituisce un intermedio del processo catalitico. A livello cellulare, l'effetto dell'inibizione della topoisomerasi-I da parte di topotecan è l'induzione di filamenti singoli, interrotti, di DNA associati alla proteina.
In uno studio comparativo tra topotecan e paclitaxel in pazienti precedentemente trattati con chemioterapia a base di derivati del platino per carcinoma ovarico (n = 112 e 114, rispettivamente), la percentuale di risposta (95% CI) è stata del 20,5% (13,28) e del 14% (8,20) e il periodo di tempo medio prima della progressione è stato di 19 settimane e 15 settimane (hazard ratio 0,7[0,6-1,0]), rispettivamente per topotecan e paclitaxel. La sopravvivenza media globale è stata di 62 settimane per topotecan rispetto a 53 settimane per paclitaxel (hazard ratio 0,9 [0,6-1,3]).
La percentuale di risposta nell'intero programma sul carcinoma ovarico (n=392, tutti precedentemente trattati con cisplatino o cisplatino e paclitaxel) è stata del 16%. In pazienti refrattari o recidivanti entro 3 mesi dopo la terapia con cisplatino (n=186), la percentuale di risposta è stata del 10%.
Questi dati dovrebbero essere valutati nel contesto del profilo globale di tollerabilità del farmaco, in particolare rispetto all'importante tossicità ematologica (**vedere sezione 4.8 Effetti indesiderati**)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito alla somministrazione endovenosa di topotecan alle dosi da 0,5 a 1,5 mg/m^2 mediante infusione di 30 minuti al giorno per 5 giorni, topotecan ha dimostrato un'elevata clearance plasmatica di 62 l/h (d.s. 22), pari a circa 2/3 del flusso ematico del fegato. Topotecan ha anche rivelato un alto volume di distribuzione, attorno a 132 l (d.s. 57), e un' emivita relativamente breve di 2-3 ore. Il confronto dei parametri farmacocinetici non ha suggerito alcun cambiamento nella farmacocinetica durante i 5 giorni del ciclo di somministrazione.

L'area al di sotto della curva è aumentata in misura approssimativamente proporzionale all'aumento della dose. Il legame di topotecan con le proteine del plasma si è dimostrato basso (35%) e la distribuzione tra le cellule ematiche e il plasma abbastanza omogenea.
In uno studio di cinetica di popolazione, vari fattori inclusi età, peso, e ascite non hanno avuto effettio significativo sulla clearance di topotecan totale (forma attiva e inattiva).
L'eliminazione di topotecan non è stata valutata completamente nell'uomo. Una via importante di eliminazione di topotecan è risultata l'idrolisi dell'anello lattonico per formare l'anello aperto idrossiacido. Dati in vitro, in microsomi epatici umani, suggeriscono la formazione di piccole quantità di topotecan N-demetilato. Nell'uomo, come nelle specie animali, una frazione significativa della dose (generalmente 20-60%) è stata escreta nelle urine come topotecan o in forma di anello aperto. *In vitro*, topotecan non ha inibito gli enzimi P450 umani CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A o CYP4A e neppure gli enzimi umani citosolici diidropirimidina o xantina ossidasi.
La clearance plasmatica in pazienti con insufficienza epatica (bilirubina sierica ≥ 1,5 ≤ 10 mg/dl) è scesa a circa il 67% del valore osservato in un gruppo di pazienti di controllo. L'emivita di topotecan era aumentata di circa il 30% ma non si è osservata alcuna chiara variazione del volume di distribuzione. La clearance plasmatica di topotecan totale (forma attiva e inattiva) nei pazienti con insufficienza epatica è diminuita solamente del 10% circa rispetto al gruppo di pazienti di controllo.
La clearance plasmatica in pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina 41-60 ml/min) è scesa a circa il 67% rispetto ai pazienti di controllo. Il volume di distribuzione è diminuito leggermente e pertanto l'emivita è aumentata solamente del 14%. Nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato, la clearance plasmatica di topotecan è risultata ridotta al 34% del valore osservato nei pazienti di controllo. L'emivita media è aumentata da 1,9 ore a 4,9 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Come risultato del suo meccanismo di azione, topotecan è genotossico sulle cellule di mammiferi (cellule di linfoma di topo e linfociti umani) *in vitro* e sulle cellule di midollo osseo del topo *in vivo*. É stato anche osservato che topotecan causa letalità embriofetale quando è somministrato nei ratti e nei conigli.
Il potenziale carcinogenico di topotecan non è stato studiato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido tartarico, mannitolo, acido cloridrico, idrossido di sodio.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di stabilita'

Flaconcini
24 mesi.

Soluzioni ricostituite e diluite

Il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione poichè non contiene conservanti antibatterici. Se la ricostituzione e la diluizione sono effettuate in condizioni di asepsi rigorosa (ad esempio sotto una cappa a flusso laminare), il prodotto deve essere usato (cioè l'infusione completata) entro 12 ore se a temperatura ambiente o entro 24 ore se è conservato a 2-8°C dopo la prima apertura.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Prima della ricostituzione, il prodotto deve essere protetto dalla luce mantenendolo nella propria confezione durante la conservazione a lungo termine

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcini di vetro flint di tipo I da 5 ml, con tappi grigi da 20 mm in gomma butile e sigilli in alluminio da 20 mm con chiusure a scatto in plastica.
Hycamtin è disponibile in astucci da 5 e 5 x 5 flaconcini.

6.6 Istruzioni per l'impiego, la manipolazione e l'eliminazione

I flaconcini da 4 mg di topotecan devono essere ricostituiti con 4 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili. Per ottenere una concentrazione finale compresa tra 25 e 50 microgrammi/ml, il volume appropriato di soluzione ricostituitita deve essere ulteriormente diluito con sodio cloruro 0,9 % per infusione endovenosa o con destrosio 5% per infusione endovenosa.

Si devono adottare le procedure abituali per il corretto uso e smaltimento dei farmaci antitumorali, e precisamente:

- Il personale deve essere istruito sulle modalità di ricostituzione del farmaco.
- Il personale in stato di gravidanza deve essere escluso dalle attività che comportano l'uso del farmaco.
- Il personale che usa il farmaco durante la ricostituzione deve indossare indumenti protettivi, compresi maschera, occhiali e guanti.
- Tutti gli strumenti e i materiali utilizzati per la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, dovranno essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura. I rifiuti liquidi possono essere dispersi con grandi quantità di acqua.
- In caso di contatto accidentale con la pelle o gli occhi, trattare immediatamente con grandi quantità di acqua.

7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SmithKline Beecham plc, Great West Road, Brentford, Middlesex, Gran Bretagna, TW8 9BD.

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E DELL'IMPORTAZION E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile dell'importazione e/o del rilascio dei lotti di fabbricazione nell'Area Economica Europea

SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Magpie Wood, Manor Royal, Crawley, West Sussex, UK

Autorizzazione alla produzione rilasciata il 3 novembre 1995 dal Department of Health, Medicines Control Agency, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, London SW8 5NQ, UK.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa non rinnovabile.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

HYCAMTIN è disponibile in confezioni da 5 e 5 x 5 flaconcini

ETICHETTA DEL FLACONCINO

HYCAMTIN
Topotecan
Polvere per soluzione per infusione
Ogni flaconcino contiene topotecan cloridrato corrispondente a 4 mg di topotecan
Data di scadenza:
Lotto N. :
SmithKline Beecham plc

ASTUCCIO DA 5 FLACONCINI

Parte anteriore
5 flaconcini di polvere per soluzione per infusione
HYCAMTIN
Topotecan
Ogni flaconcino contiene topotecan cloridrato corrispondente a 4 mg di topotecan
SmithKline Beecham plc

Parte posteriore
5 × 4 mg
HYCAMTIN
Per le istruzioni d'uso leggere il foglio illustrativo.
Ricostituire prima dell'uso
AVVERTENZA: agenti citotossici, speciali precauzioni per l'uso (vedere il foglietto illustrativo 4. Dose e Somministrazione). Tutti gli strumenti utilizzati per la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, devono essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura. I rifiuti liquidi possono essere dispersi con grandi quantità di acqua.

Proteggere dalla luce. Conservare nell'astuccio
Composizione: topotecan cloridrato corrispondente a topotecan mg 4, acido tartarico (E334), mannitolo (E421), acido cloridrico (E507), idrossido di sodio.
Medicinale soggetto a prescrizione medica

TENERE FUORI DELLA PORTATA DEI BAMBINI
Numero Registro Comunitario dei Medicinali:
Titolare A.I.C.: SmithKline Beecham plc, Great West Road, Brentford, Middlesex, England TW8 9BD
Lato sinistro
HYCAMTIN
4 mg di polvere per soluzione per infusione
5 flaconcini

Lato destro
Lotto. N.:
Data di scadenza:

ASTUCCIO DA 5 x 5 FLACONCINI

Parte anteriore
25 flaconcini di polvere per soluzione per infusione
HYCAMTIN
Topotecan
Ogni flaconcino contiene topotecan cloridrato corrispondente a 4 mg di topotecan
SmithKline Beecham plc

Parte posteriore
25 x 4 mg
HYCAMTIN
Per le istruzioni d'uso leggere il foglio illustrativo.
Ricostituire prima dell'uso
AVVERTENZA: agenti citotossici, speciali precauzioni per l'uso (vedere il foglietto illustrativo 4. Dose e Somministrazione). Tutti gli strumenti utilizzati per la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, devono essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura. I rifiuti liquidi possono essere dispersi con grandi quantità di acqua.

Proteggere dalla luce. Conservare nell'astuccio
Composizione: topotecan cloridrato corrispondente a topotecan mg 4, acido tartarico (E334), mannitolo (E421), acido cloridrico (E507), idrossido di sodio.
Medicinale soggetto a prescrizione medica

TENERE FUORI DELLA PORTATA DEI BAMBINI
Numero Registro Comunitario dei Medicinali:
Titolare A.I.C.: SmithKline Beecham plc, Great West Road, Brentford, Middlesex, England TW8 9BD

Lato sinistro
HYCAMTIN
4 mg di polvere per soluzione per infusione
25 flaconcini

Lato destro
Lotto. N.:
Data di scadenza:

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

HYCAMTIN

(TOPOTECAN)

Questo foglietto illustrativo informa la paziente circa le caratteristiche di HYCAMTIN. Per ulteriori chiarimenti o informazioni sul trattamento, consultare il medico curante, l' infermiera o il farmacista.

1. Informazioni generali su HYCAMTIN

Composizione e forma farmaceutica (Cosa contiene HYCAMTIN?)

HYCAMTIN contiene il principio attivo topotecan cloridrato. E' disponibile in flaconcini contenenti polvere per soluzione per infusione endovenosa.
Ciascun flaconcino contiene 4 mg di topotecan, sotto forma di topotecan cloridrato.
I flaconcini contengono anche eccipienti. Questi sono mannitolo (E421), acido tartarico (E334), idrossido di sodio e acido cloridrico (E507).
HYCAMTIN è disponibile in astucci da 5 e 5x 5 flaconcini.

Categoria terapeutica (Cos'è HYCAMTIN e come agisce?)

Topotecan è un agente antitumorale. Agisce su un enzima (topoisomerasi-I) per impedire la moltiplicazione delle cellule tumorali.

Nome ed indirizzo del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (Chi produce HYCAMTIN?)

Titolare AIC:
SmithKline Beecham plc
Great West Road
Brentford
Middlesex
Inghilterra
TW8 9BD

Produttore:
SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Magpie Wood
Manor Royal
Crawley
West Sussex

2. Indicazioni (Per cosa è indicato HYCAMTIN?)

HYCAMTIN è indicato per il trattamento di tumori ovarici.

3. Prima che il farmaco sia somministrato

Controindicazioni (Cosa si dovrebbe controllare prima di assumere HYCAMTIN)

Il medico curante dovrebbe avere controllato che, in base ai risultati delle ultime analisi del sangue, la paziente può essere sottoposta al successivo ciclo di trattamento.

La paziente dovrebbe inoltre informare il medico curante se:

E' allergica a HYCAMTIN o a qualsiasi componente di questo farmaco.
E' in gravidanza o pensa di esserlo, poichè in tal caso non dovrebbe assumere HYCAMTIN.
Sta allattando al seno. La paziente non dovrebbe allattare al seno mentre è in trattamento con HYCAMTIN. Non dovrebbe riprendere l' allattamento al seno senza autorizzazione del medico curante.

Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso di HYCAMTIN

Riferire al medico curante eventuali problemi di reni o di fegato, in quanto si può rendere necessaria una variazione della dose di Hycamtin che viene somministrata.
HYCAMTIN potrebbe causare senso di stanchezza. La paziente che si senta stanca o debole, non dovrebbe guidare né operare macchine.

Interazioni (E' possibile prendere altri farmaci o bere alcool mentre si è in trattamento con HYCAMTIN?)

Non è nota nessuna interazione fra HYCAMTIN e l'alcool. Tuttavia la paziente dovrebbe consultare il medico curante per verificare se può assumere alcoolici.
Informare il medico qualora si stia assumendo qualsiasi farmaco su prescrizione o acquistato senza prescrizione.

4. Dose e somministrazione (Come sarà somministrato HYCAMTIN?)

I flaconcini da 4 mg di topotecan devono essere ricostituiti con 4 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili. Per ottenere una concentrazione finale compresa tra 25 e 50 microgrammi/ml, il volume appropriato di soluzione ricostituitita deve essere ulteriormente diluito con sodio cloruro 0,9 % per infusione endovenosa o con destrosio 5% per infusione endovenosa.
Si devono adottare le procedure abituali per il corretto uso e smaltimento dei farmaci antitumorali, e precisamente:

- Il personale deve essere istruito sulle modalità di ricostituzione del farmaco.
- Il personale in stato di gravidanza deve essere escluso dalle attività che comportano l'uso del farmaco.
- Il personale che usa il farmaco durante la ricostituzione deve indossare indumenti protettivi, compresi maschera, occhiali e guanti.
- Tutti gli strumenti e i materiali utilizzati per la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, dovranno essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura. I rifiuti liquidi possono essere dispersi con grandi quantità di acqua.
- In caso di contatto accidentale con la pelle o gli occhi, trattare immediatamente con grandi quantità di acqua.

HYCAMTIN viene somministrato per fleboclisi endovenosa, generalmente in un periodo di circa 30 minuti. La somministrazione è effettuata una volta al giorno per 5 giorni. Il trattamento di 5 giorni va ripetuto ogni tre settimane dal primo giorno di ciascun ciclo. Questo schema di trattamento può variare, a seconda dei risultati delle analisi del sangue eseguite regolarmente.
La dose di HYCAMTIN da somministrare dipende dalle dimensioni corporee (area superficiale) della paziente e dai risultati delle analisi del sangue eseguite prima del trattamento. La dose normale è di 1,5 mg per m^2 di superficie corporea al giorno.
La durata del trattamento è decisa dal medico curante.

5. Effetti indesiderati (HYCAMTIN produce effetti non desiderati o fastidiosi?)

Come qualsiasi farmaco, HYCAMTIN può causare effetti non desiderati o "effetti collaterali".
I più comuni effetti collaterali di HYCAMTIN sono alterazioni del sangue, in cui livelli ridotti di determinate cellule del sangue possono causare anemia, ridurre la resistenza alla febbre o alle infezioni, o aumentare la possibilità di ecchimosi o emorragie. Il medico curante controllerà regolarmente le analisi del sangue per questi effetti e deciderà se è necessario un trattamento specifico.
Altri possibili effetti collaterali sono nausea (indisposizione), vomito, diarrea, perdita di capelli, dolori allo stomaco, costipazione, infiammazione della bocca, della lingua o delle gengive, fatica (stanchezza), debolezza, anoressia (perdita di peso e d'appetito), senso di malessere, iperbilirubinemia (alti livelli di bilirubina nel sangue). Raramente sono stati riportati anche lieve dolore ed infiammazione alla sede d'iniezione.
Parecchi di questi effetti indesiderati si possono verificare durante il trattamento.
Informare il medico curante o il farmacista se uno qualsiasi di tali effetti o qualunque altro comparisse tra un ciclo e l'altro o alla dimissione dall'ospedale/dopo la fine del trattamento.

6. Istruzioni sulla conservazione (Come conservare il farmaco)

Il farmaco deve essere protetto dalla luce (conservandolo nel suo astuccio) finché viene usato.
La data di scadenza è stampata sulla confezione. Il medico curante o l'infermiera devono controllare che la data di scadenza riportata sulla confezione non sia stata superata.
TENERE FUORI DELLA PORTATA DEI BAMBINI
HYCAMTIN è un marchio commerciale.

7. Altre informazioni

Per qualsiasi informazione su questo prodotto, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Belgique/België/Luxembourg:
SmithKline Beecham Pharma SA
Rue due Tilleul 13
1332 Genval
Tel: 2656 2111

Danmark:
SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Lautruphøj 1-3
2750 Ballerup
Tel: 4486 8686

Deutschland:
SmithKline Beecham Pharma GmbH
80791 München
Tel: (089) 36044-0

ΕΛΛΑΣ:
SmithKline Beecham CISA
Αμφιθέας Μέγαρο
Αγίας Βαρβάρας 4
175 63 Π. Φάληρο - Αθήνα
Τηλ:.30-1/98 90 111

España:
SmithKline Beecham
Valle de la Fuenfria 3
28034 Madrid
Tf: 3 34 50 00

France:
SmithKline Beecham Laboratoires Pharmaceutiques
6 esplanade Charles de Gaulle
92731 Nanterre Cedex
Paris
Tél: (1) 46.98.46.98

United Kingdom/Ireland:
SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1EY
Tel: 01707 325111 and
Freefone: 0800 61 64 82

Italia:
SmithKline Beecham S.p.A
Via Zambeletti
20021 Baranzate di Bollate (Mi) - Italia
Tel: 02-3806.1

Nederland:
SmithKline Beecham Farma b.v.
Jaagpad 1, Rijswijk, Postbus 3120
2280 GC Rijswijk
Tel: 070-319 5353

Osterreich
SmithKline Beecham Pharma Ges.m.b.H
1130 Wien, Hietzinger Haupstraße 55a
Tel: (0222) 87818-0

Portugal:
SmithKline Beecham Portugal
Av. das Forças Armadas, 125-12°
1600 Lisboa
Telefone: 7903500

Suomi:
SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Vattuniemenranta 2
00210 Helsinki
Puh. 90-672 022

Sverige:
SmithKline Beecham Pharmaceuticals AB
Albygatan 109B
171 04 Solna
Tel: 08-635 34 00

97A9038

DECRETO 29 ottobre 1997.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale EVOTOPIN. (Decreto UAC/C n. 20).

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserita nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/96/028/001 EVOTOPIN - 4 mg - polvere per infusione - 5 fiale da 5 ml intravenosa;

EU/1/96/028/002 EVOTOPIN - 4 mg - polvere per soluzione per infusione - 5×5 fiale da 5 ml intravenosa.

Titolare A.I.C.: Beecham Group plc - Great West Road - Brentford Middlesex - England TW8 9BD.

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI RAPPORTI INTERNAZIONALI DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993, e le successive modifiche ed integrazioni;

Visto il decreto ministeriale 29 luglio 1997;

Vista la decisione della Commissione europea del 9 dicembre 1996, n. C (96) 3640 notificata alla Repubblica italiana l'11 dicembre 1996 e pervenuta a questa amministrazione in data 13 gennaio 1997 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per uso umano «Evotopin - Topotecan hydrochloride»;

Vista la domanda con la quale la ditta chiede la classificazione ai fini della rimborsabilità e dichiara che non intende commercializzare la confezione da 5×5 fiale;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE»;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65, modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Ritenuto di dover procedere alla classificazione ai fini della rimborsabilità della specialità medicinale Evotopin;

Visto il parere della Commissione unica del farmaco espresso in data 7 ottobre 1997;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale Evotopin, debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale EVOTOPIN nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

Evotopin - 4 mg - polvere per infusione - 5 fiale da 5 ml intravenosa - 033307012/E (in base 10) 0ZSGD4 (in base 32).

Art. 2.

La specialità medicinale Evotopin è classificata in classe «H».

Il prezzo massimo di cessione al Servizio sanitario nazionale derivante dalla contrattazione dell'azienda con il Ministero della sanità è fissato come segue:

Evotopin - 4 mg - polvere per infusione - 5 fiale da 5 ml intravenosa, classe H al prezzo di L. 2.450.000 + I.V.A.

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 4.

Il presente decreto, ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Iodosan S.p.a., sita in via Zambeletti - Baranzate di Bollate (Milano), rappresentante per l'Italia della società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 29 ottobre 1997

Il dirigente: De Rose

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EVOTOPIN

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene topotecan cloridrato equivalente a 4 mg di topotecan.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Topotecan è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma metastatizzato dell'ovaio dopo esito negativo della terapia di prima linea o delle successive terapie.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'uso di topotecan dovrebbe essere limitato a unita' specializzate nella somministrazione di chemioterapia citostatica e dovrebbe essere somministrato solo sotto la direzione di un medico esperto nell'uso della chemioterapia.

Dose iniziale
La dose raccomandata di topotecan è di 1,5 mg/m^2 di superficie corporea/die, somministrata per infusione endovenosa giornaliera della durata di 30 minuti, per 5 giorni consecutivi, con un intervallo di 3 settimane tra l'inizio di ciascun ciclo. Si consiglia un minimo di 4 cicli terapeutici, dal momento che il tempo medio di risposta osservato nel corso delle sperimentazioni cliniche è risultato di 7,6 - 11,6 settimane.
Per accedere al primo ciclo di trattamento con topotecan, i pazienti devono avere un valore iniziale di neutrofili $\geq$ 1,5 x10^9/l, e un conteggio delle piastrine $\geq$ 100 x 10^9/l.
Con topotecan non è richiesta alcuna pre-medicazione periodica per effetti indesiderati di natura non ematologica.
Topotecan deve essere ricostituito e ulteriormente diluito prima della somministrazione (**vedere** sezione **6.6 Istruzioni per l'impiego, la manipolazione e l'eliminazione**).

Dosi successive
Topotecan non dovrebbe essere somministrato ulteriormente se il valore dei neutrofili non è $\geq$ 1 x 10^9/l, il conteggio delle piastrine non è $\geq$ 100 x 10^9/l e il tasso di emoglobina non è $\geq$ 9 g/dl (dopo trasfusione, se ritenuta necessaria).
I pazienti che presentano neutropenia severa (neutrofili < 0,5 x 10^9/l) per 7 giorni o più, o neutropenia grave associata a febbre o infezione, o che, a causa della neutropenia, hanno dovuto ritardare il trattamento, dovranno essere trattati come segue:

o

ricevere una dose ridotta, es. 1,25 mg/m^2/die (o, successivamente, ulteriormente ridotta fino a 1,0 mg/m^2/die, se necessario)

oppure
per mantenere la dose iniziale di topotecan, ricevere G-CSF come profilassi per i cicli successivi , iniziando dal sesto giorno del ciclo (il giorno dopo il completamento della somministrazione di topotecan). Se la neutropenia non e' adeguatamente controllata mediante somministrazione di G-CSF le dosi di topotecan dovrebbero essere ridotte.

Ridurre analogamente le dosi anche quando il conteggio delle piastrine scende al di sotto di 25 x 10^9/l. Nelle sperimentazioni cliniche il trattamento con topotecan è stato interrotto quando, dopo riduzione della dose a 1,0 mg/m^2, si sarebbe richiesta una ulteriore riduzione per mantenere sotto controllo gli effetti indesiderati.

Dosaggio in pazienti con insufficienza renale
Non sono disponibili informazioni sufficienti per suggerire modalità di trattamento dei pazienti con clearance della creatinina < 20 ml/min. Un numero ridotto di dati indica che la dose dovrebbe essere diminuita in pazienti con insufficienza renale di grado moderato. Nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 39 ml/min la dose consigliata è di 0,75 mg/m^2/die.

4.3 Controindicazioni

Topotecan è controindicato nei pazienti che
- abbiano una anamnesi di reazioni di grave ipersensibilità a topotecan e/o ai suoi eccipienti
- siano in gravidanza o in allattamento
- presentino già una grave depressione midollare prima dell'inizio del primo ciclo, evidenziata da un valore basale dei neutrofili <1,5 x 10^9/l e/o da un conteggio delle piastrine ≤ 100 x 10^9/l.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

La tossicità ematologica è correlata al dosaggio ed è necessario controllare periodicamente i valori emocromo-citometrici, incluse le piastrine.
Come atteso, pazienti con "performance status" scarso presentano una percentuale di risposta inferiore e una maggiore incidenza di complicazioni quali febbre ed infezione.
Non si dispone di esperienza clinica sull'uso di topotecan in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 20 ml/min) o con grave compromissione della funzionalità epatica (bilirubina sierica ≥ 10 mg/dl) a causa di cirrosi. L'uso di topotecan non è consigliato in questi gruppi di pazienti
In un numero limitato di pazienti con insufficienza epatica (valori di bilirubina sierica ≥ 1,5 ≤ 10 mg/dl), la dose di 1,5 mg/m^2 per cinque giorni ogni tre settimane è risultata tollerata, anche se è stata osservata una leggera riduzione della clearance di topotecan. I dati disponibili sono insufficienti per suggerire una posologia in questo gruppo di pazienti.

4.5 Interazione con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica di interazione, in vivo, nell'uomo.
Topotecan non inibisce gli enzimi P450 umani (**vedere Sezione 5.2**). In studi di cinetica di

popolazione, la somministrazione concomitante di granisetron, ondansetron, morfina o corticosteroidi non ha evidenziato effetti significativi sulla farmacocinetica di topotecan totale (forma attiva e inattiva).

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza
Topotecan è controindicato in gravidanza.Negli studi preclinici è risultato che topotecan causa letalità embriofetale e malformazioni.

Allattamento
Topotecan è controindicato durante l'allattamento. Sebbene non sia noto se topotecan venga escreto nel latte umano, l'allattamento al seno deve essere sospeso all'inizio della terapia.

4.7 Effetti sulla capacita' di guidare e sull'uso di macchine

Se persistono sintomi di fatica e astenia, occorre prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Ematologici
Negli studi di dose-finding, il fenomeno limitante la dose è stata la tossicità ematologica. La tossicità e risultata prevedibile e reversibile. Non è emersa alcuna evidenza di tossicita cumulativa.
Neutropenia : severa (conteggio dei neutrofili <0,5 x 10^9/l) nel 60% dei pazienti e con durata ≥ 7 giorni nel 20% dei pazienti, durante il primo ciclo e, globalmente. nel 79% dei pazienti (42% dei cicli). In associazione con la neutropenia severa, è stata riscontrata febbre o infezione nel 16% dei pazienti durante il primo ciclo e, globalmente, nel 21% dei pazienti (7% dei cicli). Il tempo medio di comparsa della neutropenia severa è stato di 9 giorni e la durata media di 7 giorni. La neutropenia severa è durata più di 7 giorni nel 13% dei cicli, globalmente.
Tra tutti i pazienti trattati nelle sperimentazioni cliniche (inclusi sia quelli affetti da neutropenia severa sia quelli che non hanno sviluppato neutropenie severe), il 13% (5% dei cicli) ha manifestato febbre e il 27% (10% dei cicli) ha contratto infezioni. Inoltre il 5% di tutti i pazienti trattati (1% dei cicli) ha sviluppato sepsi.
Trombocitopenia: severa (conteggio delle piastrine inferiore a 25 x 10^9/l) nel 23% dei pazienti (9% dei cicli); moderata (conteggio delle piastrine tra 25,0 e 49,9 x 10^9/l) nel 20% dei pazienti (13% dei cicli).
Mediamente la comparsa delle trombocitopenie severe si è verificata al 14°giorno e la durata media è risultata di 5 giorni. La trasfusione di piastrine è stata effettuata nel 4% dei cicli. Sequele significative associate alla trombocitopenia si sono manifestate di rado.
Anemia: Da moderata a severa (Hb ≤ 7,9 g/dl) nel 36% dei pazienti (15% dei cicli). La trasfusione di globuli rossi è stata effettuata nel 54% dei pazienti (23% dei cicli).

Non ematologici
Negli studi clinici condotti in 445 pazienti affetti da cancro ovarico, gli effetti non ematologici riportati frequentemente sono stati quelli gastrointestinali, come nausea (68%), vomito (44%) e diarrea (26%), stipsi (14%) e stomatite (20%). L'incidenza di nausea, vomito, diarrea e stomatite di grado severo (grado 3 o 4) è stata rispettivamente del 6%, 4%, 3%, e 2%.
E' stato anche riscontrato dolore addominale di grado lieve nell' 8% dei pazienti.

Durante la somministrazione di topotecan è stata osservata la comparsa di affaticamento in circa un terzo dei pazienti e di astenia in circa un quinto. L'incidenza dell'affaticamento e dell'astenia severa (grado 3 o 4) è stata rispettivamente del 4% e del 2%.
Nel 42% dei pazienti è stata osservata alopecia totale o marcata, e nel 17% dei pazienti alopecia parziale.
Altri effetti indesiderati severi, che si sono manifestati in una quota di pazienti ≥ 1%, ritenuti correlati o possibilmente correlati con il trattamento con topotecan, sono stati: anoressia (1%), malesseri (1%) e iperbilirubinemia (1%).
Raramente si è verificata fuoriuscita del farmaco dal vaso sanguigno. Le reazioni sono state leggere e non hanno normalmente richiesto terapia specifica.
Con topotecan non sono state osservate manifestazioni significative di cardiotossicità, neurotossicità, o tossicità a carico degli organi principali.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono antidoti conosciuti per il sovradosaggio di topotecan. Le possibili principali complicazioni del sovradosaggio possono essere la depressione midollare e la mucosite.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antineoplastico ed immunomodulante: Codice ATC: L01X X17.
L'attività antitumorale di topotecan comporta l'inibizione della topoisomerasi-I, un enzima strettamente coinvolto nella duplicazione del DNA, perché allenta la tensione torsionale generata davanti alla forcella di replicazione in movimento. Topotecan inibisce la topoisomerasi-I mediante la stabilizzazione del complesso covalente tra l'enzima e il filamento interrotto di DNA, che costituisce un intermedio del processo catalitico. A livello cellulare, l'effetto dell'inibizione della topoisomerasi-I da parte di topotecan è l'induzione di filamenti singoli, interrotti, di DNA associati alla proteina.
In uno studio comparativo tra topotecan e paclitaxel in pazienti precedentemente trattati con chemioterapia a base di derivati del platino per carcinoma ovarico (n = 112 e 114, rispettivamente), la percentuale di risposta (95% CI) è stata del 20,5% (13,28) e del 14% (8,20) e il periodo di tempo medio prima della progressione è stato di 19 settimane e 15 settimane (hazard ratio 0,7[0,6-1,0]), rispettivamente per topotecan e paclitaxel. La sopravvivenza media globale è stata di 62 settimane per topotecan rispetto a 53 settimane per paclitaxel (hazard ratio 0,9 [0,6-1,3]).
La percentuale di risposta nell'intero programma sul carcinoma ovarico (n=392, tutti precedentemente trattati con cisplatino o cisplatino e paclitaxel) è stata del 16%. In pazienti refrattari o recidivanti entro 3 mesi dopo la terapia con cisplatino (n=186), la percentuale di risposta è stata del 10%.
Questi dati dovrebbero essere valutati nel contesto del profilo globale di tollerabilità del farmaco, in particolare rispetto all'importante tossicità ematologica (**vedere sezione 4.8 Effetti indesiderati**)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito alla somministrazione endovenosa di topotecan alle dosi da 0,5 a 1,5 mg/m^2 mediante infusione di 30 minuti al giorno per 5 giorni, topotecan ha dimostrato un'elevata clearance plasmatica di 62 l/h (d.s. 22), pari a circa 2/3 del flusso ematico del fegato. Topotecan ha anche rivelato un alto volume di distribuzione, attorno a 132 l (d.s. 57), e un' emivita relativamente breve di 2-3 ore. Il confronto dei parametri farmacocinetici non ha suggerito alcun cambiamento nella farmacocinetica durante i 5 giorni del ciclo di somministrazione. L'area al di sotto della curva è aumentata in misura approssimativamente proporzionale all'aumento della dose. Il legame di topotecan con le proteine del plasma si è dimostrato basso (35%) e la distribuzione tra le cellule ematiche e il plasma abbastanza omogenea.
In uno studio di cinetica di popolazione, vari fattori inclusi età, peso, e ascite non hanno avuto effettio significativo sulla clearance di topotecan totale (forma attiva e inattiva).
L'eliminazione di topotecan non è stata valutata completamente nell'uomo. Una via importante di eliminazione di topotecan è risultata l'idrolisi dell'anello lattonico per formare l'anello aperto idrossiacido. Dati in vitro, in microsomi epatici umani, suggeriscono la formazione di piccole quantità di topotecan N-demetilato. Nell'uomo, come nelle specie animali, una frazione significativa della dose (generalmente 20-60%) è stata escreta nelle urine come topotecan o in forma di anello aperto. *In vitro*, topotecan non ha inibito gli enzimi P450 umani CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A o CYP4A e neppure gli enzimi umani citosolici diidropirimidina o xantina ossidasi.
La clearance plasmatica in pazienti con insufficienza epatica (bilirubina sierica $\geq$ 1,5 $\leq$ 10 mg/dl) è scesa a circa il 67% del valore osservato in un gruppo di pazienti di controllo. L'emivita di topotecan era aumentata di circa il 30% ma non si è osservata alcuna chiara variazione del volume di distribuzione. La clearance plasmatica di topotecan totale (forma attiva e inattiva) nei pazienti con insufficienza epatica è diminuita solamente del 10% circa rispetto al gruppo di pazienti di controllo.
La clearance plasmatica in pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina 41-60 ml/min) è scesa a circa il 67% rispetto ai pazienti di controllo. Il volume di distribuzione è diminuito leggermente e pertanto l'emivita è aumentata solamente del 14%. Nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato, la clearance plasmatica di topotecan è risultata ridotta al 34% del valore osservato nei pazienti di controllo. L'emivita media è aumentata da 1,9 ore a 4,9 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Come risultato del suo meccanismo di azione, topotecan è genotossico sulle cellule di mammiferi (cellule di linfoma di topo e linfociti umani) *in vitro* e sulle cellule di midollo osseo del topo *in vivo*. É stato anche osservato che topotecan causa letalità embriofetale quando è somministrato nei ratti e nei conigli.
Il potenziale carcinogenico di topotecan non è stato studiato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido tartarico, mannitolo, acido cloridrico, idrossido di sodio.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di stabilita'

Flaconcini
24 mesi.

Soluzioni ricostituite e diluite
Il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione poichè non contiene conservanti antibatterici. Se la ricostituzione e la diluizione sono effettuate in condizioni di asepsi rigorosa (ad esempio sotto una cappa a flusso laminare), il prodotto deve essere usato (cioè l'infusione completata) entro 12 ore se a temperatura ambiente o entro 24 ore se è conservato a 2-8°C dopo la prima apertura.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Prima della ricostituzione, il prodotto deve essere protetto dalla luce mantenendolo nella propria confezione durante la conservazione a lungo termine

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcini di vetro flint di tipo I da 5 ml, con tappi grigi da 20 mm in gomma butile e sigilli in alluminio da 20 mm con chiusure a scatto in plastica.
EVOTOPIN è disponibile in astucci da 5 e 5 x 5 flaconcini.

6.6 Istruzioni per l'impiego, la manipolazione e l'eliminazione

I flaconcini da 4 mg di topotecan devono essere ricostituiti con 4 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili. Per ottenere una concentrazione finale compresa tra 25 e 50 microgrammi/ml, il volume appropriato di soluzione ricostituitita deve essere ulteriormente diluito con sodio cloruro 0,9 % per infusione endovenosa o con destrosio 5% per infusione endovenosa.

Si devono adottare le procedure abituali per il corretto uso e smaltimento dei farmaci antitumorali, e precisamente:

- Il personale deve essere istruito sulle modalità di ricostituzione del farmaco.
- Il personale in stato di gravidanza deve essere escluso dalle attività che comportano l'uso del farmaco.
- Il personale che usa il farmaco durante la ricostituzione deve indossare indumenti protettivi, compresi maschera, occhiali e guanti.
- Tutti gli strumenti e i materiali utilizzati per la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, dovranno essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura. I rifiuti liquidi possono essere dispersi con grandi quantità di acqua.
- In caso di contatto accidentale con la pelle o gli occhi, trattare immediatamente con grandi quantità di acqua.

7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Beecham Group plc, Great West Road, Brentford, Middlesex, Gran Bretagna, TW8 9BD.

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E DELL'IMPORTAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile dell'importazione e/o del rilascio dei lotti di fabbricazione nell'Area Economica Europea:

SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Magpie Wood, Manor Royal, Crawley, West Sussex, UK.

Autorizzazione alla produzione rilasciata il 3 novembre 1995 dal Department of Health, Medicines Control Agency, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, London SW8 5NQ, UK.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa non rinnovabile.

C. OBBLIGHI SPECIFICI DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE DI IMMISSIONE IN COMMERCIO

Essendo topotecan già oggetto di un'autorizzazione comunitaria di immissione in commercio con il marchio denominato "HYCAMTIN", rilasciata ad un titolare che appartiene al medesimo gruppo industriale farmaceutico del titolare della presente autorizzazione di immissione in commercio, quest'ultimo dovrà consultare la Commissione prima della commercializzazione effettiva del farmaco "EVOTOPIN".

In tale occasione, il titolare dovrà fornire i campioni o facsimili definitivi dell'imballaggio esterno e del condizionamento primario che intende utilizzare nei vari Stati membri in cui EVOTOPIN sara commercializzato (articolo 10, paragrafo 3 della direttiva 92/27/CEE del Consiglio[5]).

[5] GU L 113 del 30.04.1992, pag. 8.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

EVOTOPIN è disponibile in confezioni da 5 e 5 x 5 flaconcini

ETICHETTA DEL FLACONCINO

EVOTOPIN
Topotecan
Polvere per soluzione per infusione
Ogni flaconcino contiene topotecan cloridrato corrispondente a 4 mg di topotecan
Data di scadenza:
Lotto N. :
Beecham Group plc

ASTUCCIO DA 5 FLACONCINI

Parte anteriore
5 flaconcini di polvere per soluzione per infusione
EVOTOPIN
Topotecan
Ogni flaconcino contiene topotecan cloridrato corrispondente a 4 mg di topotecan
Beecham Group plc

Parte posteriore
5 × 4 mg
EVOTOPIN
Per le istruzioni d'uso leggere il foglio illustrativo.
Ricostituire prima dell'uso
AVVERTENZA: agenti citotossici, speciali precauzioni per l'uso (vedere il foglietto illustrativo 4. Dose e Somministrazione). Tutti gli strumenti utilizzati per la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, devono essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura. I rifiuti liquidi possono essere dispersi con grandi quantità di acqua.

Proteggere dalla luce. Conservare nell'astuccio
Composizione: topotecan cloridrato corrispondente a topotecan mg 4, acido tartarico (E334), mannitolo (E421), acido cloridrico (E507), idrossido di sodio.
Medicinale soggetto a prescrizione medica

TENERE FUORI DELLA PORTATA DEI BAMBINI
Numero Registro Comunitario dei Medicinali:
Titolare A.I.C.: Beecham Group plc, Great West Road, Brentford, Middlesex, England TW8 9BD

Lato sinistro
EVOTOPIN
4 mg di polvere per soluzione per infusione
5 flaconcini

Lato destro
Lotto. N.:
Data di scadenza:

ASTUCCIO DA 5 x 5 FLACONCINI

Parte anteriore
25 flaconcini di polvere per soluzione per infusione
EVOTOPIN
Topotecan
Ogni flaconcino contiene topotecan cloridrato corrispondente a 4 mg di topotecan
Beecham Group plc

Parte posteriore
25 × 4 mg
EVOTOPIN
Per le istruzioni d'uso leggere il foglio illustrativo.
Ricostituire prima dell'uso
AVVERTENZA: agenti citotossici, speciali precauzioni per l'uso (vedere il foglietto illustrativo 4. Dose e Somministrazione). Tutti gli strumenti utilizzati per la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, devono essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura. I rifiuti liquidi possono essere dispersi con grandi quantità di acqua.

Proteggere dalla luce. Conservare nell'astuccio
Composizione: topotecan cloridrato corrispondente a topotecan mg 4, acido tartarico (E334), mannitolo (E421), acido cloridrico (E507), idrossido di sodio.
Medicinale soggetto a prescrizione medica

TENERE FUORI DELLA PORTATA DEI BAMBINI
Numero Registro Comunitario dei Medicinali:
Titolare A.I.C.: Beecham Group plc, Great West Road, Brentford, Middlesex, England TW8 9BD

Lato sinistro
EVOTOPIN
4 mg di polvere per soluzione per infusione
25 flaconcini

Lato destro
Lotto. N.:
Data di scadenza:

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

EVOTOPIN

(TOPOTECAN)

Questo foglietto illustrativo informa la paziente circa le caratteristiche di EVOTOPIN. Per ulteriori chiarimenti o informazioni sul trattamento, consultare il medico curante, l' infermiera o il farmacista.

1. Informazioni generali su EVOTOPIN

Composizione e forma farmaceutica (Cosa contiene EVOTOPIN?)

EVOTOPIN contiene il principio attivo topotecan cloridrato. E' disponibile in flaconcini contenenti polvere per soluzione per infusione endovenosa.
Ciascun flaconcino contiene 4 mg di topotecan, sotto forma di topotecan cloridrato.
I flaconcini contengono anche eccipienti. Questi sono mannitolo (E421), acido tartarico (E334), idrossido di sodio e acido cloridrico (E507).
EVOTOPIN è disponibile in astucci da 5 e 5x 5 flaconcini.

Categoria terapeutica (Cos'è EVOTOPIN e come agisce?)

Topotecan è un agente antitumorale. Agisce su un enzima (topoisomerasi-I) per impedire la moltiplicazione delle cellule tumorali.

Nome ed indirizzo del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (Chi produce EVOTOPIN?)

Titolare AIC:
Beecham Group plc
Great West Road
Brentford
Middlesex
Inghilterra
TW8 9BD

Produttore:

SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Magpie Wood
Manor Royal
Crawley
West Sussex

2. Indicazioni (Per cosa è indicato EVOTOPIN?)

EVOTOPIN è indicato per il trattamento di tumori ovarici.

3. Prima che il farmaco sia somministrato

Controindicazioni (Cosa si dovrebbe controllare prima di assumere EVOTOPIN)

Il medico curante dovrebbe avere controllato che, in base ai risultati delle ultime analisi del sangue, la paziente può essere sottoposta al successivo ciclo di trattamento.
La paziente dovrebbe inoltre informare il medico curante se:

E' allergica a EVOTOPIN o a qualsiasi componente di questo farmaco.
E' in gravidanza o pensa di esserlo, poichè in tal caso non dovrebbe assumere EVOTOPIN.
Sta allattando al seno. La paziente non dovrebbe allattare al seno mentre è in trattamento con EVOTOPIN. Non dovrebbe riprendere l' allattamento al seno senza autorizzazione del medico curante.

Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso di EVOTOPIN

Riferire al medico curante eventuali problemi di reni o di fegato, in quanto si può rendere necessaria una variazione della dose di EVOTOPIN che viene somministrata.
EVOTOPIN potrebbe causare senso di stanchezza. La paziente che si senta stanca o debole, non dovrebbe guidare né operare macchine.

Interazioni (E' possibile prendere altri farmaci o bere alcool mentre si è in trattamento con EVOTOPIN?)

Non è nota nessuna interazione fra EVOTOPIN e l'alcool. Tuttavia la paziente dovrebbe consultare il medico curante per verificare se può assumere alcoolici.
Informare il medico qualora si stia assumendo qualsiasi farmaco su prescrizione o acquistato senza prescrizione.

4. Dose e somministrazione (Come sarà somministrato EVOTOPIN?)

I flaconcini da 4 mg di topotecan devono essere ricostituiti con 4 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili. Per ottenere una concentrazione finale compresa tra 25 e 50 microgrammi/ml, il volume appropriato di soluzione ricostituitita deve essere ulteriormente diluito con sodio cloruro 0,9 % per infusione endovenosa o con destrosio 5% per infusione endovenosa.
Si devono adottare le procedure abituali per il corretto uso e smaltimento dei farmaci antitumorali, e precisamente:

- Il personale deve essere istruito sulle modalità di ricostituzione del farmaco.
- Il personale in stato di gravidanza deve essere escluso dalle attività che comportano l'uso del farmaco.
- Il personale che usa il farmaco durante la ricostituzione deve indossare indumenti protettivi, compresi maschera, occhiali e guanti.
- Tutti gli strumenti e i materiali utilizzati per la somministrazione e la pulizia, inclusi i guanti, dovranno essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura. I rifiuti liquidi possono essere dispersi con grandi quantità di acqua.
- In caso di contatto accidentale con la pelle o gli occhi, trattare immediatamente con grandi quantità di acqua.

EVOTOPIN viene somministrato per fleboclisi endovenosa, generalmente in un periodo di circa 30 minuti. La somministrazione è effettuata una volta al giorno per 5 giorni. Il trattamento di 5 giorni va ripetuto ogni tre settimane dal primo giorno di ciascun ciclo. Questo schema di trattamento può variare, a seconda dei risultati delle analisi del sangue eseguite regolarmente.
La dose di EVOTOPIN da somministrare dipende dalle dimensioni corporee (area superficiale) della paziente e dai risultati delle analisi del sangue eseguite prima del trattamento. La dose normale è di 1.5 mg per m^2 di superficie corporea al giorno.
La durata del trattamento è decisa dal medico curante.

5. Effetti indesiderati (EVOTOPIN produce effetti non desiderati o fastidiosi?)

Come qualsiasi farmaco, EVOTOPIN può causare effetti non desiderati o "effetti collaterali".
I più comuni effetti collaterali di EVOTOPIN sono alterazioni del sangue, in cui livelli ridotti di determinate cellule del sangue possono causare anemia, ridurre la resistenza alla febbre o alle infezioni, o aumentare la possibilità di ecchimosi o emorragie. Il medico curante controllerà regolarmente le analisi del sangue per questi effetti e deciderà se è necessario un trattamento specifico.
Altri possibili effetti collaterali sono nausea (indisposizione), vomito, diarrea, perdita di capelli, dolori allo stomaco, costipazione, infiammazione della bocca, della lingua o delle gengive, fatica (stanchezza), debolezza, anoressia (perdita di peso e d'appetito), senso di malessere, iperbilirubinemia (alti livelli di bilirubina nel sangue). Raramente sono stati riportati anche lieve dolore ed infiammazione alla sede d'iniezione.
Parecchi di questi effetti indesiderati si possono verificare durante il trattamento.
Informare il medico curante o il farmacista se uno qualsiasi di tali effetti o qualunque altro comparisse tra un ciclo e l'altro o alla dimissione dall'ospedale/dopo la fine del trattamento.

6. Istruzioni sulla conservazione (Come conservare il farmaco)

Il farmaco deve essere protetto dalla luce (conservandolo nel suo astuccio) finché viene usato.
La data di scadenza è stampata sulla confezione. Il medico curante o l'infermiera devono controllare che la data di scadenza riportata sulla confezione non sia stata superata.
TENERE FUORI DELLA PORTATA DEI BAMBINI
EVOTOPIN è un marchio commerciale.

7. Altre informazioni

Per qualsiasi informazione su questo prodotto, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Belgique/België/Luxembourg:
SmithKline Beecham Pharma SA
Rue due Tilleul 13
1332 Genval
Tel: 2656 2111

Danmark:
SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Lautruphøj 1-3
2750 Ballerup
Tel: 4486 8686

Deutschland:
SmithKline Beecham Pharma GmbH
80791 München
Tel: (089) 36044-0

ΕΛΛΑΣ:
SmithKline Beecham CISA
Αμφιθέας Μέγαρο
Αγίας Βαρβάρας 4
175 63 Π. Φάληρο - Αθήνα
Τηλ:.30-1/98 90 111

España:
SmithKline Beecham
Valle de la Fuenfria 3
28034 Madrid
Tf: 3 34 50 00

France:
SmithKline Beecham Laboratoires
Pharmaceutiques
6 esplanade Charles de Gaulle
92731 Nanterre Cedex
Paris
Tél: (1) 46.98.46.98

United Kingdom/Ireland:
SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1EY
Tel: 01707 325111 and
Freefone: 0800 61 64 82

Italia:
Iodosan S.p.A
Via Zambeletti
20021 Baranzate di Bollate (Mi) - Italia
Tel: 02-3806.1

Nederland:
SmithKline Beecham Farma b.v.
Jaagpad 1, Rijswijk, Postbus 3120
2280 GC Rijswijk
Tel: 070-319 5353

Osterreich
SmithKline Beecham Pharma Ges.m.b.H
1130 Wien, Hietzinger Haupstraße 55a
Tel: (0222) 87818-0

Portugal:
SmithKline Beecham Portugal
Av. das Forças Armadas, 125-12°
1600 Lisboa
Telefone: 7903500

Suomi:
SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Vattuniemenranta 2
00210 Helsinki
Puh. 90-672 022

Sverige:
SmithKline Beecham Pharmaceuticals AB
Albygatan 109B
171 04 Solna
Tel: 08-635 34 00

97A9039

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(9652444) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:

— **presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;**

— **presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1997

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1997
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1997 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1997

PARTE PRIMA - SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI
Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:
- annuale ..... L. 440.000
- semestrale ..... L. 250.000

Tipo A1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i soli supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:
- annuale ..... L. 360.000
- semestrale ..... L. 200.000

Tipo A2 - Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i soli provvedimenti non legislativi:
- annuale ..... L. 100.000
- semestrale ..... L. 60.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:
- annuale ..... L. 92.500
- semestrale ..... L. 60.500

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:
- annuale ..... L. 236.000
- semestrale ..... L. 130.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:
- annuale ..... L. 92.000
- semestrale ..... L. 59.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:
- annuale ..... L. 231.000
- semestrale ..... L. 126.000

Tipo F - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:
- annuale ..... L. 950.000
- semestrale ..... L. 514.000

Tipo F1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso tipo A2):
- annuale ..... L. 850.000
- semestrale ..... L. 450.000

Integrando con la somma di **L. 125.000** *il versamento relativo al tipo di abbonamento della* Gazzetta Ufficiale, *parte prima, prescelto si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1997.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale Concorsi ed esami*	L.	2.800
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	140.000
Prezzo di vendita di un fascicolo ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	91.000
Prezzo di vendita di un fascicolo	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1997
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L.	1.300.000
Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L.	1.500
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L.	4.000

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%.

PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	410.000
Abbonamento semestrale	L.	245.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, *nonché quelli di vendita dei fascicoli delle* annate arretrate, *compresi i supplementi ordinari e straordinari, sono* raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082146/85082189